

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA



TESIS DOCTORAL

Programa de seguimiento farmacoterapéutico en pacientes en tratamiento
con antineoplásicos orales

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Almudena Ribed Sánchez

Directores

Rosa M^a Romero Jiménez
Vicente Escudero Vilaplana
Irene Iglesias Peinado

Madrid, 2015

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA



**PROGRAMA DE SEGUIMIENTO
FARMACOTERAPÉUTICO DE PACIENTES EN
TRATAMIENTO CON ANTINEOPLÁSICOS ORALES**

TESIS DOCTORAL

**ALMUDENA RIBED SÁNCHEZ
MADRID, 2015**

PROGRAMA DE SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO DE PACIENTES EN TRATAMIENTO CON ANTINEOPLÁSICOS ORALES

Memoria que presenta Almudena Ribed Sánchez
para aspirar al Grado de Doctor en Farmacia

Esta Tesis Doctoral ha sido realizada bajo la dirección de:

Dra. Dña. Rosa M^a Romero Jiménez
Dr. D. Vicente Escudero Vilaplana
Dra. Dña. Irene Iglesias Peinado

Almudena Ribed Sánchez
Aspirante al Grado de Doctor

Dra. Rosa María Romero Jiménez, Farmacéutica Adjunta del Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Dr. Vicente Escudero Vilaplana, Farmacéutico Adjunto del Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Dra. Irene Iglesias Peinado, Profesora Titular del Departamento de Farmacología de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid

CERTIFICAN

Que el trabajo titulado **“PROGRAMA DE SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO DE PACIENTES EN TRATAMIENTO CON ANTINEOPLÁSICOS ORALES”** ha sido realizado por la Licenciada en Farmacia **Dña. Almudena Ribed Sánchez** bajo nuestra dirección,

creemos que el mencionado trabajo reúne las características necesarias para ser defendido ante un tribunal para la obtención del grado de Doctor.

Y para que conste donde proceda, firmamos el presente certificado.

Madrid, 2015

Dra. Dña. Rosa M^a Romero Jiménez

Dra. Dña. Irene Iglesias Peinado

Dr. D. Vicente Escudero Vilaplana

A mis padres.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, a mis directores de tesis y buenos amigos desde mi primer día de residencia, Rosa Romero y Vicente Escudero por su inestimable ayuda, tanto en lo personal como en lo profesional y, también, a Irene Iglesias de la Universidad Complutense por su tiempo y dedicación.

A toda mi familia, a mis padres y mis hermanos por su entrega y apoyo incondicional, sobre todo a mi hermano Borja, por ser el pilar más importante en mi motivación.

En general, a todos mis compañeros y amigos del Servicio de Farmacia del Hospital Gregorio Marañón y, especialmente, a María Sanjurjo, magnífica jefa de servicio, por haberme brindado la oportunidad de trabajar en este proyecto y por su comprensión en tantos momentos difíciles.

Asimismo, mi sincero agradecimiento a los pacientes que han participado en el estudio.

Tampoco puedo olvidar a mis amigos de Bilbao y Pamplona, buenas personas, que siempre han estado y siguen junto a mí.

La consecución de este proyecto, anhelado desde mi primer día de trabajo, supone un paso más en mi vida profesional y por ello siento una gran alegría y gratitud hacia todas las personas que me han animado y apoyado, muchas más de las que he nombrado.

A todos, gracias.

ÍNDICE

A- ÍNDICE DE ABREVIATURAS	5
B- ÍNDICE DE TABLAS	7
C- ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	9
D- ÍNDICE DE FIGURAS	10
E- SUMMARY.....	11
 1. INTRODUCCIÓN	 15
1.1. EL CÁNCER Y SU TRATAMIENTO.....	17
1.1.1. Definición	17
1.1.2. Epidemiología	17
1.1.3. Quimioterapia clásica	20
1.1.4. Antineoplásicos orales	21
1.2. FARMACOLOGÍA DE LOS ANEOS: MECANISMO DE ACCIÓN E INDICACIONES.....	22
1.2.1. Inhibidores tirosin kinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico: erlotinib y gefitinib	23
1.2.2. Inhibidores de Raf kinasas: sorafenib, sunitinib y pazopanib	24
1.2.3. Inhibidores mTOR: everolimus	26
1.2.4. Inhibidores BCR-ABL: imatinib, dasatinib y nilotinib	26
1.2.5. Agentes inmunomoduladores: talidomida y lenalidomida	28
1.2.6. Inhibidores de andrógenos: abiraterona.....	30
1.3. FARMACOLOGÍA DE LOS ANEOS: SEGURIDAD	30
1.3.1. Efectos adversos de los ANEOS	32
1.3.1.1. Náuseas y vómitos	35
1.3.1.2. Diarrea	38
1.3.1.3. Erupciones cutáneas acneiformes o rash	39
1.3.1.4. Hipertensión arterial.....	41
1.3.1.5. Toxicidad hematológica	42
1.3.1.6. Alteraciones metabólicas.....	45
1.3.2. Interacciones farmacológicas	46
1.3.2.1. Interacciones Medicamento-Medicamento	46
1.3.2.2. Interacciones Medicamento-Alimento	48
1.4. CIRCUITO DE UTILIZACIÓN DE LOS ANEOS	48
1.4.1. Legislación	48
1.4.2. Unidad de Pacientes Externos.....	49
1.4.3. Prescripción y dispensación	50
1.5. SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO	51
1.5.1. Introducción: la atención farmacéutica	51
1.5.1.1. Historia	51
1.5.1.2. Definición de atención farmacéutica	51
1.5.1.3. Definición de seguimiento farmacoterapéutico	53
1.5.2. Problemas relacionados con los medicamentos y resultados negativos asociados a la medicación	54
1.5.2.1. Definición.....	54

1.5.2.2.	Importancia de los PRM y RNM.....	55
1.5.3.	Intervención farmacéutica	57
1.5.3.1.	Definición.....	57
1.5.3.2.	Clasificación	57
1.5.4.	Importancia actual del seguimiento farmacoterapéutico en los pacientes externos onco-hematológicos.....	58
1.5.5.	Adherencia al tratamiento con ANEOs.....	59
1.5.5.1.	Definición.....	59
1.5.5.2.	Evaluación de la adherencia	61
1.5.5.3.	Factores que influyen en la adherencia.....	62
1.5.5.4.	Estrategias para mejorar la adherencia.....	64
1.5.6.	Calidad de vida del paciente onco-hematológico	65
1.5.6.1.	Definición.....	65
1.5.6.2.	Evaluación de la calidad de vida	65
1.5.7.	Nutrición en el paciente onco-hematológico.....	66
2.	JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	69
2.1.	JUSTIFICACIÓN.....	71
2.2.	HIPÓTESIS.....	71
2.3.	OBJETIVOS.....	71
2.3.1.	Objetivo general	71
2.3.2.	Objetivos específicos.....	72
3.	MATERIAL Y MÉTODOS	73
3.1.	DISEÑO DEL ESTUDIO.....	75
3.1.1.	Población a estudio	75
3.1.1.1.	Criterios de inclusión	75
3.1.1.2.	Criterios de exclusión	75
3.1.1.3.	Cálculo del tamaño muestral	76
3.1.2.	Ámbito del estudio	76
3.1.3.	Medicamentos a estudio.....	77
3.2.	VARIABLES	77
3.2.1.	Variables sociodemográficas y clínicas.....	78
3.2.2.	Variables farmacoterapéuticas	78
3.2.3.	Variables analíticas.....	79
3.2.4.	Variables de seguridad y efectividad relacionadas con la farmacoterapia	79
3.2.4.1.	Seguridad.....	79
3.2.4.2.	Efectividad	82
3.2.5.	Variables nutricionales	84
3.2.6.	Variables humanísticas.....	85
3.3.	ETAPAS DEL ESTUDIO.....	85
3.3.1.	Fase Pre-intervención.....	87
3.3.2.	Desarrollo de un Programa de Seguimiento Farmacoterapéutico.....	87
3.3.3.	Fase intervención	91
3.4.	EXPLOTACIÓN Y ANÁLISIS DE LOS DATOS	93
3.5.	CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	94

4. RESULTADOS	97
4.1. CARACTERÍSTICAS BASALES	99
4.1.1. Descripción de la muestra de pacientes.....	99
4.1.2. Variables sociodemográficas y clínicas.....	100
4.1.3. Variables farmacoterapéuticas	103
4.1.4. Variables analíticas.....	104
4.2. SEGURIDAD Y EFECTIVIDAD RELACIONADAS CON LA FARMACOTERAPIA	106
4.2.1. Problemas relacionados con los medicamentos	106
4.2.1.1. Análisis de los pacientes con PRM	106
4.2.1.2. Análisis del total de PRM	111
4.2.1.3. Interacciones	113
4.2.2. Resultados Negativos asociados a la Medicación	117
4.2.2.1. Análisis de pacientes con RNM	117
4.2.2.2. Análisis del total de RNM.....	121
4.2.3. Efectos adversos.....	123
4.2.3.1. Análisis de gravedad	126
4.2.3.2. Análisis de causalidad	132
4.2.4. Adherencia	132
4.2.4.1. Adherencia medida con el método de registro de dispensaciones	132
4.2.4.2. Adherencia medida con el método Haynes-Sackett y Morisky-Green	134
4.2.5. Intervención farmacéutica	135
4.2.5.1. Análisis de pacientes con intervención.....	135
4.2.5.2. Análisis de las intervenciones totales	138
4.2.6. Permanencia.....	140
4.3. SEGUIMIENTO NUTRICIONAL	143
4.3.1. Descripción de los pacientes	143
4.3.2. Variables antropométricas y nutricionales.....	143
4.3.3. Variables analíticas	145
4.3.4. Variables de calidad de vida: cuestionario EORTC QLQ-30	146
4.4. CARACTERÍSTICAS HUMANÍSTICAS	148
4.4.1. Calidad de vida	148
4.4.2. Satisfacción con el Programa de seguimiento farmacoterapéutico.....	149
5. DISCUSIÓN.....	151
5.1. DESARROLLO DEL PROGRAMA DE SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO.....	153
5.1.1. Desarrollo y sistematización del programa de seguimiento farmacoterapéutico	154
5.1.2. Objetivo del programa de seguimiento farmacoterapéutico.....	156
5.1.3. Evaluación del programa de seguimiento farmacoterapéutico	156
5.2. CARACTERÍSTICAS BASALES.....	157
5.2.1. Variables sociodemográficas y clínicas.....	157
5.2.2. Variables farmacoterapéuticas	159
5.2.3. Variables analíticas.....	159
5.3. SEGURIDAD Y EFECTIVIDAD RELACIONADAS CON LA FARMACOTERAPIA	160
5.3.1. Problemas relacionados con los medicamentos	160
5.3.1.1. PRM en los subgrupos de antineoplásicos orales.....	161
5.3.1.2. Interacciones	162
5.3.2. Resultados negativos asociados a la medicación	164
5.3.2.1. Clasificación de RNM	165
5.3.2.2. RNM en los subgrupos de antineoplásicos orales	166

5.3.3.	Efectos adversos.....	166
5.3.3.1.	Incidencia.....	166
5.3.3.2.	Efectos adversos en los subgrupos de antineoplásicos orales	168
5.3.3.3.	Gravedad de los efectos adversos	168
5.3.4.	Adherencia	170
5.3.4.1.	Métodos de evaluación de la adherencia.....	170
5.3.4.2.	Porcentaje de adherencia media.....	171
5.3.4.3.	Porcentaje de pacientes adherentes	172
5.3.4.4.	Adherencia en los subgrupos de antineoplásicos orales	173
5.3.4.5.	Factores que influyen en la adherencia.....	173
5.3.4.6.	Impacto de la adherencia en los costes.....	175
5.3.4.7.	Correlación de la adherencia y otras variables	176
5.3.5.	Intervenciones farmacéuticas	177
5.3.5.1.	Grado de aceptación de las intervenciones.....	178
5.3.6.	Permanencia.....	178
5.4.	CARACTERÍSTICAS NUTRICIONALES	180
5.4.1.	Variables antropométricas y nutricionales	180
5.4.2.	Variables analíticas.....	181
5.4.3.	Sintomatología: cuestionario EORTC QLQ-30	182
5.5.	CARACTERÍSTICAS HUMANÍSTICAS	183
5.5.1.	Calidad de vida	183
5.5.2.	Satisfacción del paciente	184
5.6.	LIMITACIONES	186
6.	CONCLUSIONES.....	189
7.	ANEXOS.....	193
8.	BIBLIOGRAFÍA.....	217

A- ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AF: Atención Farmacéutica
ALT: Alanina aminotransferasa
ANEO: Antineoplásico Oral
AST: Aspartato aminotransferasa
BCR-ABL: Breakpoint Cluster Regio-Abelson
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events
CV: Calidad de Vida
CYP: Citocromo P
EA: Efectos Adversos
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR: Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FDA: Food and Drug Administration
GI: Trastornos Gastrointestinales
GIST: Tumor del Estroma Gastrointestinal
Hb: Hemoglobina
HER: Receptor de Crecimiento Epidérmico
HGUGM: Hospital General Universitario Gregorio Marañón
HTA: Hipertensión
IBP: Inhibidores de la Bomba de Protones
IF: Intervención Farmacéutica
IL: Interleukina
IMC: Índice de Masa Corporal
ITK: Inhibidores de la Tirosin Kinasa
KIT: Receptor del factor de célula madre codificado por el proto-oncogen c-Kit
LLA: Leucemia Linfoblástica Aguda
LMC: Leucemia Mieloide Crónica
mTOR: Mammalian Target Of Rapamycin
NCI: National Cancer Institute
OMS: Organización Mundial de la Salud
PDGFR: Receptor del Factor de Crecimiento derivado de Plaquetas
Ph +: Cromosoma Filadelfia Positivo
PRM: Problemas relacionados con los medicamentos
RAF: Acelerador Rápido del Fibrosarcoma
RNM: Resultados Negativos asociados a la Medicación
SFT: Seguimiento Farmacoterapéutico
TNF: Factor de Necrosis Tumoral
TSH: Hormona estimulante del tiroides
UGT: Uridindifosfoglucuronato Glucuronosiltransferasa
UPE: Unidad de Pacientes Externos
VEGFR: Receptor del Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular
VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana
VSG-GP: Valoración Subjetiva Global Generada por el Paciente

B- ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Grados de toxicidad según la clasificación CTCAE.....	33
Tabla 2. Reacciones adversas más frecuentes de los nuevos ANEOs.	35
Tabla 3. Niveles de gravedad de las náuseas y vómitos según la clasificación CTCAE.....	36
Tabla 4. Niveles de gravedad de la diarrea según la clasificación CTCAE.	38
Tabla 5. Niveles de gravedad de la toxicidad cutánea según la clasificación CTCAE.	40
Tabla 6. Niveles de gravedad de la hipertensión según la clasificación CTCAE.	42
Tabla 7. Niveles de gravedad de la toxicidad hematológica según la clasificación CTCAE.	43
Tabla 8. Clasificación de Resultados Negativos asociados a la Medicación según el Tercer Consenso de Granada.	55
Tabla 9. Indicadores de actividad asistencial del Hospital General Universitario Gregorio Marañón en el año 2013.	77
Tabla 10. Tipos de PRM y su significación clínica.....	80
Tabla 11. Algoritmo de Karl-Lasagna modificado.....	81
Tabla 12. Test de Morisky-Green	83
Tabla 13. Efectos adversos más relevantes en el tratamiento con ANEOs y recomendaciones para su prevención y manejo.	89
Tabla 14. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes.	102
Tabla 15. Características del tratamiento oncológico de los pacientes.....	103
Tabla 16. Evolución de los valores analíticos a lo largo del seguimiento.	104
Tabla 17. Valores analíticos del grupo control e intervención a lo largo del seguimiento.	105
Tabla 18. Distribución de pacientes con al menos un PRM en las visitas del seguimiento, clasificados en función del tipo de PRM.	109
Tabla 19. Distribución de pacientes con al menos un PRM en las visitas del seguimiento clasificados en los subgrupos de ANEOs.	110
Tabla 20. Distribución de pacientes con al menos un PRM, clasificados por tipo de PRM y subgrupo de ANEOs.	111
Tabla 21. Clasificación del total de PRM por tipo de PRM en el grupo control e intervención.....	113
Tabla 22. Clasificación de las interacciones en función de los grupos de medicamentos con los que interaccionan los ANEOs.....	115
Tabla 23. Clasificación de las interacciones agrupadas por subgrupos de ANEOs y por grupos de medicamentos con los que interaccionan.	116
Tabla 24. Clasificación de las interacciones en función de la gravedad de las mismas.	117
Tabla 25. Distribución de pacientes con al menos un RNM en función del subgrupo de ANEOs y momento de su detección durante el seguimiento.	120
Tabla 26. Distribución de pacientes con al menos un RNM según el tipo de RNM y subgrupo de ANEOs.	121
Tabla 27. Clasificación de los efectos adversos según su gravedad detectados en el grupo control e intervención en el primer y sexto mes de tratamiento.....	128
Tabla 28. Distribución de pacientes clasificados en subgrupos de ANEOs en función de los efectos adversos detectados y su gravedad en el 1er mes.....	129
Tabla 29. Distribución de pacientes clasificados en subgrupos de ANEOs en función de los efectos adversos detectados y su gravedad en el 6º mes.	131
Tabla 30. Porcentaje de adherencia en el grupo control e intervención en el primer y sexto mes de tratamiento según el registro de dispensaciones.	133
Tabla 31. Porcentaje de adherencia en los subgrupos de antineoplásicos orales en el primer y sexto mes de tratamiento.	134

Tabla 32. Distribución de pacientes adherentes y no adherentes según el registro de dispensaciones, el test de Haynes-Sackett y el test de Morisky-Green, en el 1 ^{er} y 6 ^o mes de tratamiento.	135
Tabla 33. Clasificación del número de pacientes por tipo de intervención y en subgrupos de ANEOs.	137
Tabla 34. Clasificación del total de intervenciones realizadas en las distintas visitas durante el seguimiento.	139
Tabla 35. Aceptación de las intervenciones realizadas.	140
Tabla 36. Causas de discontinuación del tratamiento antineoplásico.	141
Tabla 37. Discontinuaciones en el tratamiento antineoplásico y sus causas clasificadas por subgrupos de antineoplásicos orales.	142
Tabla 38. Características antropométricas y nutricionales durante los seis meses de seguimiento.	144
Tabla 39. Clasificación de los pacientes en las categorías del VSG-GP a lo largo de los 6 meses de seguimiento.	145
Tabla 40. Puntuación del cuestionario EORTC QLQ-30 durante los 6 meses de seguimiento nutricional.	147
Tabla 41. Satisfacción de los pacientes con el seguimiento farmacoterapéutico.	150

C- ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Distribución de pacientes en el grupo control en función del número de PRM detectados.....	106
Gráfico 2. Distribución de pacientes en el grupo intervención en función del número de PRM detectados.	107
Gráfico 3. Distribución de pacientes con al menos un PRM en las distintas visitas del seguimiento.....	107
Gráfico 4. Número total de PRM detectados en las diferentes visitas en el grupo control e intervención.	112
Gráfico 5. Distribución de pacientes con alguna interacción por grupos de medicamentos con los que interaccionan los antineoplásicos orales.....	114
Gráfico 6. Distribución de pacientes en el grupo control en función del número de RNM detectados.....	118
Gráfico 7. Distribución de pacientes en el grupo intervención en función del número de RNM detectados.....	118
Gráfico 8. Distribución de pacientes con al menos un RNM en función del tipo de RNM y momento de su detección.	119
Gráfico 9. Número total de RNM detectados en las diferentes visitas en el grupo control e intervención.	122
Gráfico 10. Clasificación del total de RNM por tipo de RNM en el grupo control e intervención.	123
Gráfico 11. Clasificación de los efectos adversos detectados durante el seguimiento.	124
Gráfico 12. Distribución de los pacientes según los efectos adversos tras el primer mes de tratamiento en el grupo control e intervención.	125
Gráfico 13. Distribución de los pacientes según los efectos adversos tras seis meses de tratamiento en el grupo control e intervención.	126
Gráfico 14. Clasificación de los efectos adversos en función de su gravedad en el grupo control.	127
Gráfico 15. Clasificación de los efectos adversos en función de su gravedad en el grupo intervención.	127
Gráfico 16. Distribución de los pacientes categorizados en adherentes ($\geq 90\%$) y no adherentes ($< 90\%$) en el primer y sexto mes de tratamiento.	133
Gráfico 17. Distribución de pacientes en función del número de intervenciones realizadas a lo largo del seguimiento.....	136
Gráfico 18. Evolución media de la calidad de vida (salud global) en el grupo intervención.....	149

D- ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Incidencia y mortalidad de los tumores más frecuentes en el año 2012.	18
Figura 2. Incidencia de los tipos de tumores en España en el año 2012.	19
Figura 3. Mortalidad por tipo de tumor en España en el año 2012.	19
Figura 4. Mecanismo de acción de los fármacos antineoplásicos diana.....	23
Figura 5. Esquema del diseño del estudio.....	86
Figura 6. Descripción y evolución de los pacientes del estudio.....	100

E- SUMMARY

PHARMACEUTICAL CARE PROGRAM FOR PATIENTS TREATED WITH ORAL ANTINEOPLASTIC AGENTS

INTRODUCTION

Cancer is a major public health concern worldwide and one of the leading causes of morbidity and mortality. Many pharmaceutical companies have focused their research on the development of new drugs for cancer. In the 90s, target therapies, therapies designed to block specific mechanism of action in tumour cells, began to be developed. Within these target therapies, the approval and use of oral antineoplastic agents have risen dramatically in recent years. In our hospital, their consumption has increased by 55% in the last 5 years at a cost over €6 million per year. Moreover, it will keep increasing as one quarter of the approximately 400 antineoplastic agents in the FDA pipeline will be orally administered.

The oral chemotherapy leads to greater patient's autonomy and convenience with minimal disruption of daily activities. Despite these advantages, OAA are included in the list of High Risk Medications of the Institute for Safe Medication Practices. It is imperative to note that multiple factors associated with oral chemotherapy can compromise patient safety and contribute to drug related problems and medication errors: drug interactions, non-adherence and unobserved adverse events (AE) are more likely as a result of a lack of coordinated care and monitoring. By the token, the development of OAA results in new challenges for healthcare professionals to ensure that patients receive comprehensive education. Unfortunately, little data is available about comprehensive pharmaceutical care of onco-hematologic outpatients. In Spain, it is mandatory by law that the delivery of oral antineoplastic agents can only be through Hospital Pharmacy because of drug interactions, AE, necessary laboratory test to check for dose adjustments and high drug costs involved. Subsequently, the pharmacist acquires an important role at the dispensing process and must improve patient education and detect DRP adding value to the delivery process in the health system.

OBJECTIVE

The main objective is to develop and evaluate a comprehensive pharmaceutical care program for cancer outpatients treated with OAA. The specific objectives were the followings:

- Detect drug related problems and medication errors and evaluated the impact of the pharmaceutical care program
- Describe the adverse events and their severity
- Analyse the adherence rate and the program's impact
- Classify the pharmaceutical interventions
- Assess the effects of tyrosine kinase inhibitors on patients' nutritional status
- Evaluate patient quality of life during the pharmaceutical follow-up
- Know patient satisfaction regarding the pharmaceutical care program

MATERIAL AND METHODS

A comparative interventional quasi-experimental before and after study was conducted. Adult patients starting oral chemotherapy (dasatinib, nilotinib, sorafenib, pazopanib, gefitinib, erlotinib, imatinib, sunitinib, abiraterone, lenalidomide, thalidomide and everolimus) in the Outpatient Pharmacy were included in the study. Patients starting treatment during 2011 (control group) without pharmacist monitoring were compared to patients beginning treatment at any time in 2013 who were prospectively monitored by a pharmacist (intervention group). There was a 6 month follow up period organized into three clinical interviews: at the beginning, after one month and six month of treatment. During 2012, a comprehensive pharmaceutical care program was elaborated including a standard procedure for the use of oral antineoplastic agents focusing on drug indication, dosing regimen and any necessary modifications, laboratory tests required, route of administration, interactions with other current medications and AE; a checklist as a support to the pharmacist's clinical interview; informational brochures for each OAA, and additional personalized instructions for symptoms management.

The outcomes were measured at baseline and after one and six month follow-up visits. The primary endpoint was safety outcomes. The detection of DRP which were classified by "Granada's Third Consensus", and their capacity for harm defined by Overhage et al. Drug interactions and pharmacist interventions were also analyzed. Adverse events were collected and graded with the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events. Regarding efficacy outcomes, adherence was

measured by the delivery records. Finally, a patient satisfaction survey and quality of life test was carried out in the intervention group at the end of the 6 month follow-up.

RESULTS

A total of 249 patients were finally enrolled in the study. The control group consisted of 115 patients with a mean age of 63.9. A total of 134 patients with a mean age of 68.5 formed the intervention group. By the second interview (after one month), 215 patients were on treatment, and by the sixth month, 112 patients (33.0% in control group vs 55.2% in intervention group, $p < 0.001$). The most frequently prescribed OAA were erlotinib and lenalidomide.

A total of 275 DRP were recorded (106 in the control group and 169 in the intervention group with a significant difference between the groups ($p = 0.008$)). DRP were positively associated to age ($p = 0.004$) and to the number of concurrent medications ($p = 0.001$). Patients on treatment with erlotinib or gefitinib had the greatest number of DRP. The most common medication errors were drug-drug interactions (57.3%), dosage errors (11.2%) and administration errors (11.2%). Regarding drug interactions, 173 were detected, especially with proton pump inhibitors. According to FDA severity, the pharmaceutical program had likely allowed a decrease in the severity (26.3% in control group vs. 6.7% in intervention group regarding interactions type X). Safety was a concern in 81% of the errors. It can be explain due to high prevalence of AE, recorded in 82% of the patients. Sorafenib was the OAA with most AE reported per patient. The most common AE were: gastrointestinal disorders and skin reactions. In addition, the implementation of the program has been associated with a reduction of severe AE (20% grade III-IV in control group vs. 10% grade III-IV in intervention group). Through the follow-up period, interventions were performed with 124 patients (92.5%) from the intervention group. A total of 362 pharmaceutical interventions were registered. The interventions were classified as being focused on the patient (84.3%) or on the physician (15.7%). The most commonly documented intervention throughout the study period was the reinforcement of patient education and literacy whenever a patient asked for further information (38%), followed by provision of information on co-administration with other drugs and herbal medicines (30%). The acceptance rate was 88.8%.

Regarding adherence, adherence rate in the first month was 94.7% in the control group and 95.7% in the intervention group; by the sixth month, it was 87.7% and 95.0% ($p = 0.025$), respectively. Moreover, after six months of treatment the percentage of

adherent patients increased in the intervention group compared to the control group (60.5% vs. 80.8%, $p=0.001$).

With regard to the nutritional status of patients treated with tyrosine kinase inhibitors, 6 to 17% suffered from malnutrition to some degree during the follow-up period and a decrease of calcium, phosphate and magnesium plasma levels was detected. Finally, patient quality of life was maintained and a high patient satisfaction was obtained regarding the pharmaceutical care program.

CONCLUSIONS

Oral antineoplastic agents development have revolutionized the care of onco-hematologic patients with consequently drug interactions, AE monitoring and adherence problems. Without proper education, patients with cancer about to receive OAA are at risk of misunderstandings. Therefore, there is a need to develop pharmaceutical care programs. The program focused on cancer outpatients' education was implemented successfully. Onco-hematologic outpatients are at risk of avoidable errors and the program increased DRP detection by 59%. The most common medication error was drug interactions already reported by other authors. In consequence, reviewing current patient medication is crucial. On the one hand, the program also explain and detect short- and long-term AE, especially gastrointestinal disorders and skin reactions, decreasing their severity in the intervention group. On the other hand, reinforcement of patient adherence and literacy is also important. By the token, the percentage of adherent patients after six months and permanence increased by 20%.

In conclusion, this thesis resulted in concrete data demonstrating the value of the pharmacist in the delivery process of OAA. The pharmaceutical care program achieved better safety and efficacy outcomes: detecting and resolving medication errors and interactions, preventing and managing AE and increasing adherence with high patient satisfaction rate.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. EL CÁNCER Y SU TRATAMIENTO

1.1.1. Definición

El cáncer es un conjunto de enfermedades que se caracteriza por la proliferación anormal de las células, que se dividen sin control y poseen una alta capacidad para invadir órganos, tejidos y diseminarse por el sistema sanguíneo y linfático. Estas células han sufrido un cambio en los mecanismos de control que regulan su capacidad de diferenciación y de proliferación. La proliferación excesiva causa la penetración en tejidos adyacentes, compresión de estructuras vecinas (nervios y vasos) y la migración a otros territorios donde mantienen su capacidad de crecer y proliferar¹.

1.1.2. Epidemiología

El cáncer constituye una de las principales causas de morbi-mortalidad en todo el mundo². Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el 13% del total de muertes en el mundo (8,2 millones en 2012) se deben al cáncer, y se prevé que esta cifra siga aumentando hasta alcanzar los 13 millones en 2030³.

En febrero de 2013, Malvezzi et al publicaron las predicciones de la mortalidad por cáncer en Europa⁴. El número de muertes por cáncer previstas en la Unión Europea durante 2013 fue de 1.314.296 (737.747 hombres y 576.489 mujeres). La tasa de mortalidad por 100.000 habitantes y tipo de tumor son: 37,1 hombres y 13,9 mujeres para cáncer de pulmón; 16,7 hombres y 9,5 mujeres para cáncer colorrectal; 14,6 mujeres para cáncer de mama; 10,5 hombres para cáncer de próstata; 8,0 hombres y 5,5 mujeres para cáncer de páncreas; 6,6 hombres y 2,9 mujeres para cáncer de estómago; y 4,2 y 2,6 para leucemia.

En 2012 se diagnosticaron más de 20.000 casos nuevos respecto al año 2006. Este incremento es más destacado en mujeres que en hombres⁵. Se produjeron cerca de 4.000 muertes por cáncer más que en el año 2006. En enero 2014, se publicó el informe GLOBOSCAN por parte de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer, con los datos del año 2012, que son los más actualizados a nivel mundial

sobre incidencia, prevalencia y mortalidad por cáncer de los 28 tipos más frecuentes de 184 países⁶.

AMBOS SEXOS

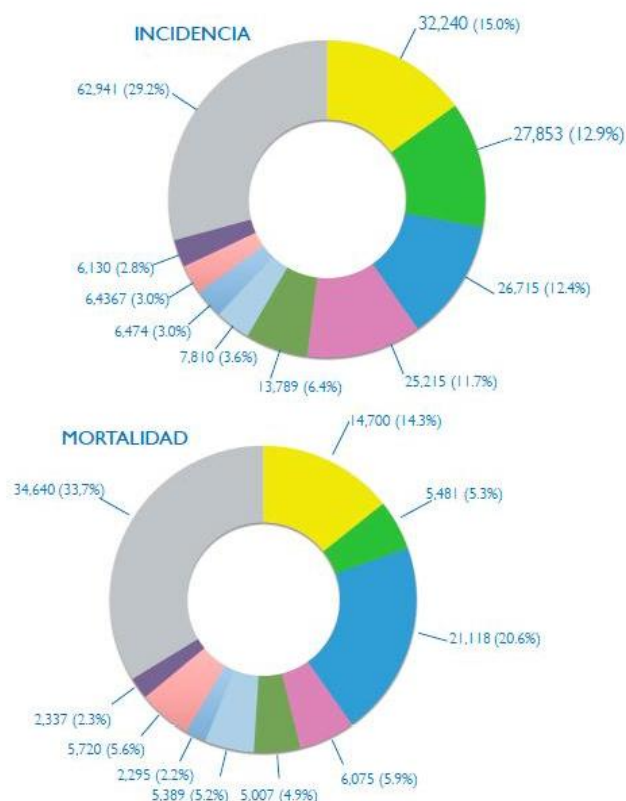
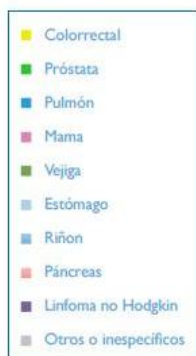


Figura 1. Incidencia y mortalidad de los tumores más frecuentes en el año 2012⁶.

Según este informe, en España, la incidencia de cáncer en el año 2012 fue de 215.534 y la prevalencia a 5 años de 581.688 casos. La predicción para el 2015 es de 227.076 casos, con un crecimiento de nuevos casos que se explica, en parte, por el envejecimiento de la población. La incidencia en España por tipo de tumor se indica en la Figura 2, siendo el cáncer colorrectal y el cáncer de pulmón los que presentan una mayor incidencia.

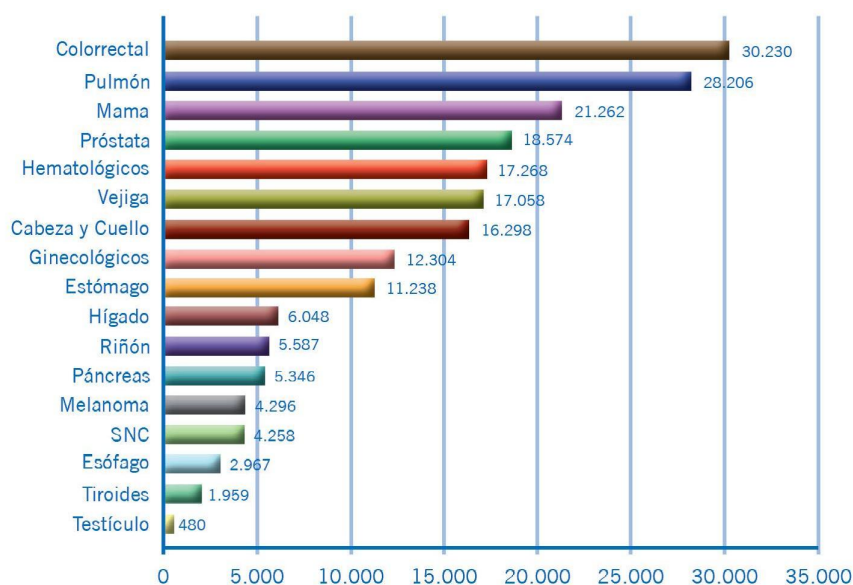


Figura 2. Incidencia de los tipos de tumores en España en el año 2012⁶.

Según el informe de GLOBOSCAN, el número de muertes en el año 2012 en España fue de 102.762, es decir, 98,1 casos por 100.000 habitantes. La predicción para el 2015 es de 108.390 muertes por cáncer. Por sexos, la mortalidad es mayor en hombres que en mujeres⁶. La mortalidad en España por tipo de tumor se representa en la Figura 3. El cáncer de pulmón es el cáncer con una mayor tasa de mortalidad (20,6%) y probablemente se convertirá en la primera causa de muerte por cáncer en mujeres, sobrepasando al cáncer de mama².

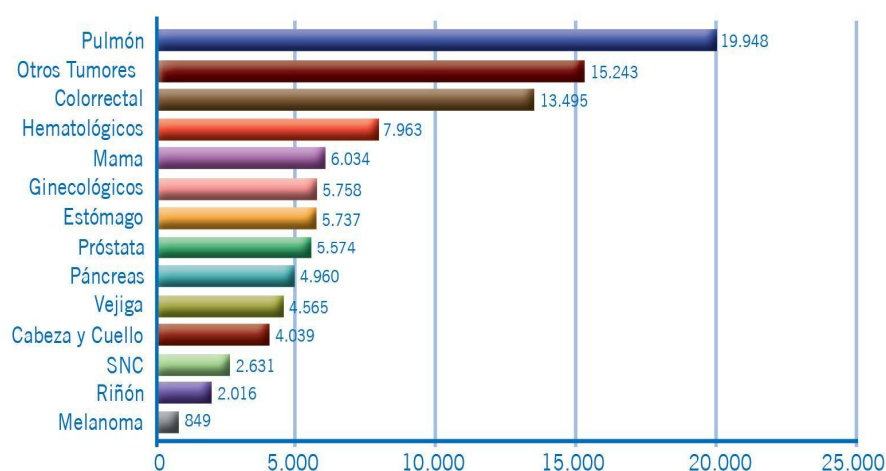


Figura 3. Mortalidad por tipo de tumor en España en el año 2012⁶.

1.1.3. Quimioterapia clásica

El concepto de quimioterapia se lo debemos a Erlich, que concibió la idea de tratar el cáncer con moléculas de estructura conocida que destruyeran células cancerosas y respetaran las sanas. Sin embargo, la quimioterapia no se empleó inicialmente con fines médicos, sino como arma militar, como el caso del gas mostaza en la Primera Guerra Mundial. Tras varios años usándolo, se observó que los niveles de glóbulos blancos eran más bajos en los militares que estuvieron expuestos a este tipo de sustancia, de lo que se dedujo que quizás dicho producto podría tener capacidad para matar células. La mostaza nitrogenada fue el primer fármaco en mostrar regresiones tumorales en pacientes con linfoma de Hodgkin, y el primer quimioterápico aprobado por la Agencia reguladora de medicamentos de Estados Unidos (Food and Drug Administration [FDA]) para uso humano⁷.

Habitualmente se utilizan como equivalentes los términos quimioterapia, citostático, citotóxico y antineoplásico. Debido a la generalidad de los primeros términos, es preferible utilizar el término «antineoplásico» para agrupar a todos los fármacos empleados específicamente en el tratamiento del cáncer, es decir, para las sustancias que impiden el desarrollo, crecimiento, y/o proliferación de células tumorales malignas⁸. El mecanismo de acción consiste en provocar una alteración celular en la síntesis de ácidos nucleicos, la división celular o en la síntesis de proteínas, ocasionando la destrucción de células.

El desarrollo de la Oncología Médica se fundamenta en la aplicación de tratamientos farmacológicos dirigidos contra el crecimiento celular anómalo y desordenado propio de las neoplasias. Una vez establecido el diagnóstico, se plantea un enfoque terapéutico global, que contempla la cirugía, la radioterapia y el tratamiento sistémico mediante quimioterapia. El objetivo último de la terapia anticancerosa es la eliminación completa de toda célula maligna. Si esta extirpación completa es posible, se habla de curación o tratamiento radical, pero si la neoplasia no está localizada, existen metástasis o no es posible la erradicación por motivos diversos, el objetivo de la terapia es paliativo: reducir el tamaño del tumor o el número de células, aliviar los síntomas y prolongar la supervivencia del paciente con una calidad de vida aceptable¹. Hay más de 50 fármacos antineoplásicos distintos, que se pueden emplear solos o en combinación. La elección del tratamiento depende del tipo de tumor, de su

localización, del estado general del paciente y de los tratamientos administrados previamente.

El desarrollo actual de fármacos antineoplásicos se orienta hacia las terapias dirigidas a dianas moleculares. Los tratamientos dirigidos (“targeted therapies” en inglés) se diferencian de la quimioterapia clásica (tratamiento sistémico por excelencia) en que están diseñados para bloquear de forma específica aspectos concretos de la biología celular o tumoral, en lugar de destruir de manera más indiscriminada todas aquellas células que se reproducen rápidamente. Dentro de estos tratamientos dirigidos se encuentran los nuevos antineoplásicos orales (ANEOS)⁹.

1.1.4. Antineoplásicos orales

Los ANEOs son fármacos que reconocen las características específicas de las células tumorales, actuando directamente sobre proteínas o mecanismos implicados en la proliferación y crecimiento de las células tumorales. Se consideran antineoplásicos orales aquellos fármacos de administración oral que tienen actividad antitumoral directa como capecitabina, ciclofosfamida, busulfán, hidroxycarbamida, idarrubicina, clorambucilo, vinorelbina, tegafur, etopósido, topotecán, metotrexate y melfalán; y aquéllos que actúan dirigidos contra un receptor específico como imatinib, nilotinib, dasatinib, lapatinib, erlotinib, gefitinib, sunitinib, pazopanib, sorafenib y everolimus. No se incluyen los fármacos hormonales o antihormonales (tamoxifeno, anastrozol), mientras que sí se incluyen determinados inmunomoduladores (talidomida y lenalidomida)¹⁰.

Los ANEOs han ido tomando cada vez mayor relevancia dentro de la terapia onco-hematológica. Actualmente, de los medicamentos que hay en investigación, un 25% son citostáticos orales^{11,12,13}. En el año 2008, en Estados Unidos, más del 25% de la quimioterapia utilizada era de administración oral¹⁴. De 2008 a 2012, el uso de ANEOs dispensados desde el Servicio de Farmacia de nuestro Hospital aumentó en un 63% y se espera que siga aumentando en los próximos años. En 2014, el consumo de ANEOs del hospital fue de 6.855.628 euros, aproximadamente el 43% del global de toda la quimioterapia.

En el desarrollo de estos nuevos fármacos, no sólo se busca un incremento en su eficacia y seguridad, sino también que proporcionen una mayor autonomía y comodidad a los pacientes. La quimioterapia clásica, como se mencionó anteriormente, hace referencia a la quimioterapia intravenosa, donde el paciente acude al hospital, concretamente, al hospital de día, en el que se le administra su tratamiento en perfusión intravenosa. El desarrollo de los ANEOs ha revolucionado el cuidado del paciente oncológico. Los pacientes tienen mayor movilidad y control sobre su medicación y son el último responsable de su correcta administración. Destacan las siguientes ventajas respecto a la quimioterapia intravenosa^{15,16,17}:

- Aumenta la comodidad en su administración
- Evita desplazamientos al hospital de día
- Evita el tiempo necesario para la administración de la quimioterapia iv
- Disminuye la ansiedad en los pacientes
- Reduce el riesgo de complicaciones

No obstante, la vía oral no está exenta de problemas¹⁸:

- Menor biodisponibilidad de los fármacos
- Influencia de la comida
- Interacciones con otros medicamentos
- Falta de la seguridad de un cumplimiento correcto

1.2. FARMACOLOGÍA DE LOS ANEOS: MECANISMO DE ACCIÓN E INDICACIONES

En las células tumorales, el proceso de crecimiento celular está alterado porque existe un número excesivo de receptores, porque están inadecuadamente activados o porque la cascada de señalización se activa independientemente de la llegada del ligando. De este modo, la señal de crecimiento mantiene a las células reproduciéndose de modo inadecuado y así induciendo la formación de tumores. La actividad principal de la mayoría de los nuevos ANEOs es la inhibición de las tirosinkinasa. Los inhibidores tirosinkinasa (ITK) son moléculas de pequeño tamaño con buena disponibilidad por vía oral, capaces de atravesar la membrana celular e interactuar con el sitio de actividad tirosin kinasa. Las tirosinkinasa son un grupo importante de las proteinkinasa, elementos críticos de las vías de señalización. Dado

el papel esencial de las tirosinkinasa en la proliferación y la muerte celular, la inhibición de su actividad consigue controlar el crecimiento celular sin que exista destrucción indiscriminada de la célula¹⁹.

Los receptores tirosin kinasa son proteínas transmembrana compuestas por un dominio extracelular (al que se une el ligando), un dominio transmembrana y un dominio citoplasmático que presenta actividad enzimática. Los receptores tirosin kinasa se diferencian en el dominio extracelular y algunos de los más relevantes son: receptor del factor de crecimiento epidérmico, receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas y receptor de crecimiento del endotelio vascular. El mecanismo de acción de los ANEOs dependerá del receptor al que se unan (Figura 4).

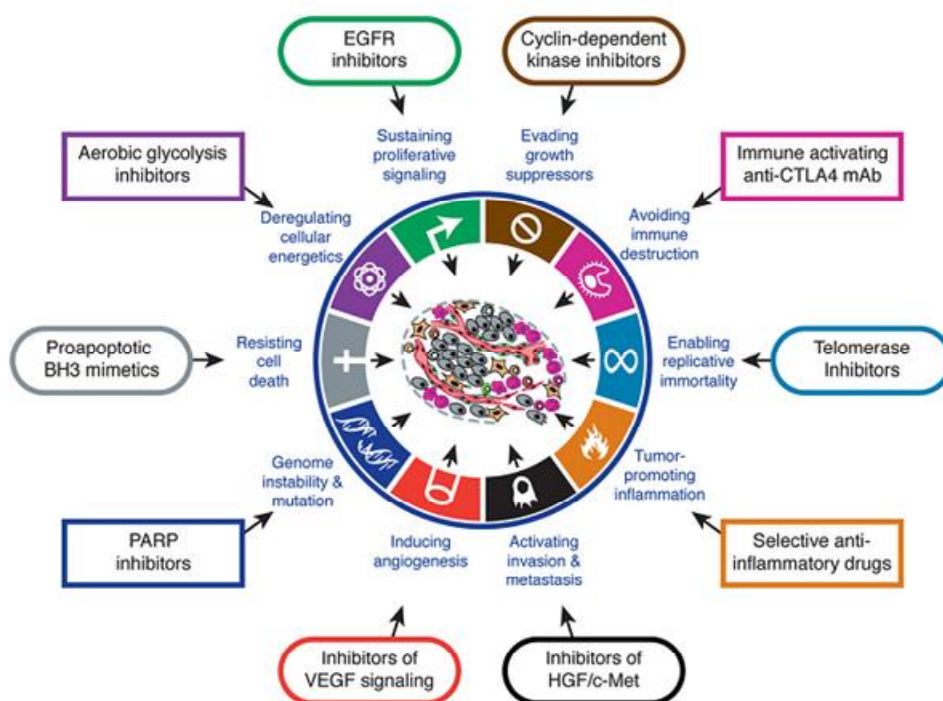


Figura 4. Mecanismo de acción de los fármacos antineoplásicos diana.

1.2.1. Inhibidores tirosin kinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico: erlotinib y gefitinib

El erlotinib, derivado quinazolinamínico, y gefitinib, derivado quinazolinico, inhiben específicamente la tirosinkinasa presente en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Las mutaciones del EGFR pueden conducir a la activación constitutiva de rutas de señalización antiapoptóticas y de proliferación. La potente

efectividad de erlotinib y gefitinib, se atribuye a su estrecha unión al lugar de unión de la adenosina trifosfato en el dominio kinasa mutado del EGFR. Debido al bloqueo de la cascada de señales, se detiene la proliferación celular y se induce la muerte celular¹.

ERLOTINIB²⁰

Indicaciones

- Tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR.
- Tratamiento de mantenimiento en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, con enfermedad estable, tras 4 ciclos de quimioterapia estándar de primera línea, basada en compuestos de platino.
- Tratamiento de pacientes con cáncer de páncreas metastásico en combinación con gemcitabina.

Posología

Pacientes con cáncer de pulmón no microcítico: 150 mg administrados al menos una hora antes o dos horas después de la ingestión de alimentos.

Pacientes con cáncer de páncreas: 100 mg administrados al menos una hora antes o dos horas después de la ingestión de alimentos, en combinación con gemcitabina.

GEFITINIB²¹

Indicaciones

Cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR.

Posología

250 mg/día con o sin comidas.

1.2.2. Inhibidores de Raf kinasas: sorafenib, sunitinib y pazopanib

Bloquean las Raf kinasas que median la proliferación, diferenciación y transformación de ciertas células tumorales. Inhiben tres tipos de receptores de membrana: receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR α y PDGFR β), receptor de factor de células madre (KIT) y receptores de los factores de crecimiento

del endotelio vascular (VEGFR1, VEGFR2 y VEGFR3), cuya activación conduce también a la neoangiogénesis.

SORAFENIB²²

Indicaciones

- Carcinoma hepatocelular.
- Carcinoma de células renales avanzado/metastásico.
- Carcinoma diferenciado de tiroides en progresión, localmente avanzado o metastásico, resistente al tratamiento con yodo radiactivo.

Posología

400 mg/12h en ayunas.

SUNITINIB²³

Indicaciones

- Tumor del estroma gastrointestinal (GIST) en adultos después del fracaso al tratamiento con imatinib debido a resistencia o intolerancia.
- Carcinoma de células renales metastático.
- Tumores neuroendocrinos pancreáticos bien diferenciados, no resecables o metastáticos, con progresión de la enfermedad.

Posología

En el caso de GIST y el carcinoma de células renales metastático, la dosis recomendada es de 50 mg una vez al día, durante un periodo de 4 semanas consecutivas, seguido por un periodo de 2 semanas de descanso.

En el caso de tumores neuroendocrinos pancreáticos, la dosis recomendada es de 37,5 mg una vez al día, sin periodo de descanso programado.

PAZOPANIB²⁴

Indicaciones

- Carcinoma de células renales: primera línea o tras tratamiento previo con citoquinas.
- Sarcoma de tejidos blandos: tras tratamiento con quimioterapia o pacientes cuya enfermedad ha progresado en los 12 meses siguientes tras recibir tratamiento neoadyuvante y/o adyuvante.

Posología

800 mg una vez al día en ayunas.

1.2.3. Inhibidores mTOR: everolimus²⁵

Inhibidor selectivo de mTOR que es una serina-treonina-kinasa. Everolimus se une a la proteína intracelular FKBP-12, formando un complejo que inhibe la actividad del complejo mTOR, interfiriendo con la traducción y síntesis de proteínas.

Indicaciones

- Cáncer de mama avanzado, con receptor hormonal positivo, HER2/neu negativo, en combinación con exemestano, en mujeres postmenopáusicas que no tengan una enfermedad visceral sintomática, después de recurrencia o progresión a un inhibidor de la aromatasas no esteroideo.
- Tumores neuroendocrinos de origen pancreático no resecables o metastásicos o moderadamente diferenciados en pacientes adultos con enfermedad en progresión.
- Carcinoma de células renales, en los que la enfermedad ha progresado durante o después del tratamiento con una terapia dirigida al VEGF.

Posología

10 mg día en ayunas, preferiblemente por la mañana. En individuos sanos, las comidas reducen la exposición sistémica de everolimus.

1.2.4. Inhibidores BCR-ABL: imatinib, dasatinib y nilotinib

El imatinib es un derivado pirimidínico que actúa inhibiendo la actividad tirosina kinasa de tres tipos de proteínas:

- La proteína BCR-ABL es la que se produce en aquellos casos de leucemia mieloide crónica cromosoma Filadelfia positivo. La kinasa ABL tiene un alto poder regulador en la proliferación, adhesión y apoptosis celulares. Pero cuando el gen *ABL* se fusiona con el *BCR* por translocación cromosómica balanceada, como ocurre en la leucemia mieloide crónica, el producto de fusión resultante BCR-ABL adquiere una actividad cinásica en el citosol de carácter constitutivo que pierde la capacidad de ser controlada y actúa fosforilando numerosos sustratos de varias vías de señalización y provocando la proliferación celular.
- El receptor c-Kit es un receptor de la membrana celular cuya activación determina crecimiento celular.

- El receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR).

Se han identificado resistencias adquiridas asociadas a mutaciones en el dominio quinasa de BCR-ABL, de Kit o de PDGFR.

El dasatinib es otro inhibidor de tirosinasas presentes en BCR-ABL, PDGFR, c-Kit y otras. Su estructura es diferente de la del imatinib. Al unirse a estas kinasas, inhibe la autofosforilación y la fosforilación de dianas subsiguientes en las vías de señalización. Nilotinib se une con alta afinidad al lugar de unión de la adenosina trifosfato de tal manera que es un inhibidor potente del BCR-ABL de tipo germinal. Dasatinib y nilotinib mantienen la actividad frente a formas mutantes de BCR-ABL resistentes a imatinib.

IMATINIB²⁶

Indicaciones

- Leucemia mieloide crónica (LMC), cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) (BCR-ABL) de diagnóstico reciente para los pacientes en los que no se considera como tratamiento de primera línea el trasplante de médula ósea.
- LMC Ph+ en fase crónica tras el fallo del tratamiento con interferón-alfa, o en fase acelerada o crisis blástica.
- Leucemia linfoblástica aguda cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph+) de diagnóstico reciente, integrado con quimioterapia.
- LLA Ph+ refractaria o en recaída, como monoterapia.
- Síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos (SMD/SMP) asociados con el reordenamiento del gen del PDGFR.
- Síndrome hipereosinofílico avanzado y/o leucemia eosinofílica crónica con reordenación de PDGFR.
- GIST malignos no resecables y/o metastásicos Kit positivos.
- Tratamiento adyuvante de pacientes adultos que presentan un riesgo significativo de recaída después de la resección de GIST Kit positivo.
- Dermatofibrosarcoma protuberans no resecable y dermatofibrosarcoma protuberans recurrente y/o metastásico que no son de elección para cirugía.

Posología

400-800 mg (la dosis de 800 mg deberá ser dividida en 2 tomas). Se debe tomar con alimento.

- GIST: 400 mg/día.
- LMC:
 - Fase crónica: 400 mg/día.

- Fase acelerada: 600 u 800 mg/día.
- Crisis blástica (blastos >30% en sangre/médula ósea): 600 u 800 mg/día.
- LLA Ph+: 600 mg/día.
- Síndrome hipereosinofílico/Leucemia eosinofílica crónica: 100 mg/día.
- SMD/SMP: 400 mg/día.
- Dermatofibrosarcoma protuberans: 800 mg/día.

DASATINIB²⁷

Indicaciones

- LMC Ph+ en fase crónica de diagnóstico reciente.
- LMC en fase crónica, acelerada o blástica, con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido el imatinib.
- LLA Ph+ y crisis blástica linfóide procedente de LMC con resistencia o intolerancia al tratamiento previo.

Posología

- LMC en fase crónica: 100 mg una vez al día.
- LMC en fase acelerada, crisis blástica mieloide o linfóide (fases avanzadas) o LLA Ph+: 140 mg una vez al día.

La comida aumenta el área bajo la curva de dasatinib y, aunque los efectos debidos a los alimentos no representan cambios clínicamente relevantes en la exposición al fármaco, se recomienda tomar el fármaco en ayunas.

NILOTINIB²⁸

Indicaciones

LMC Ph+ de nuevo diagnóstico, en fase crónica.

Posología

400 mg/12h en ayunas.

1.2.5. Agentes inmunomoduladores: talidomida y lenalidomida

La talidomida, (N-ftalimido)glutarimida, muestra actividad inmunomoduladora, anti-inflamatoria y potencialmente antineoplásica. Inhibe la producción de TNF- α en los monocitos al afectar a su transcripción; favorece la transformación de los linfocitos Th1

en Th2, la producción de IL-2 e interferón y la activación de células *natural killer*; inhibe la quimiotaxis de los neutrófilos; reduce la expresión de ciertas moléculas de adhesión celular; e interfiere en algunos de los procesos de angiogénesis.

El mecanismo de acción de lenalidomida también se basa en sus propiedades antineoplásicas, antiangiogénicas, proeritropoyéticas e inmunomoduladoras. Específicamente, lenalidomida inhibe la proliferación de determinadas células hematopoyéticas tumorales (incluidas las células plasmáticas tumorales en el mieloma múltiple y las que presentan deleciones en el cromosoma 5) y potencia la inmunidad celular mediada por los linfocitos T y por los linfocitos *natural killer*. Inhibe la angiogénesis mediante el bloqueo de la migración y adhesión de células endoteliales y de la formación de microvasos, aumenta la producción de hemoglobina fetal por las células madre hematopoyéticas CD34+ e inhibe la producción de citocinas proinflamatorias (TNF- α e IL-6) por los monocitos.

TALIDOMIDA²⁹

Indicaciones

Talidomida en combinación con melfalán y prednisona está indicado como tratamiento de primera línea de pacientes con mieloma múltiple no tratado de edad ≥ 65 años o no aptos para recibir quimioterapia a altas dosis.

Posología

La dosis recomendada es de 200 mg al día. Debe tomarse en una sola dosis al acostarse para reducir el impacto de la somnolencia, con o sin alimentos.

LENALIDOMIDA³⁰

Indicaciones

- Tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo.
- SMD.

Posología

La dosis inicial recomendada es de 25 mg una vez al día, en los días 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días. Las cápsulas deben tomarse enteras, preferiblemente con agua, con o sin alimentos.

1.2.6. Inhibidores de andrógenos: abiraterona³¹

Abiraterona es un inhibidor selectivo de la enzima 17 α -hidroxilasa/C17,20-liasa, enzima necesaria para la biosíntesis de andrógenos en los tejidos testiculares, suprarrenales y tejidos prostáticos tumorales. Esta enzima cataliza la conversión de pregnenolona y progesterona a los precursores de la testosterona. Su inhibición produce también un aumento de la producción de mineralocorticoides por las glándulas suprarrenales.

Indicaciones

Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en hombres adultos:

- asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de privación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aún clínicamente indicada.
- cuya enfermedad ha progresado durante o tras un régimen de quimioterapia basado en docetaxel.

Posología

La dosis recomendada es de 1.000 mg (cuatro comprimidos de 250 mg) en una sola dosis diaria en ayunas. Los comprimidos se deben tragar enteros con agua.

1.3. FARMACOLOGÍA DE LOS ANEOS: SEGURIDAD

Los medicamentos son el recurso sanitario más empleado para solucionar los problemas de salud de los pacientes. No obstante, no siempre se obtiene de ellos los resultados esperados, bien porque aparecen efectos adversos o bien porque no se consiguen los objetivos terapéuticos buscados. Esta consideración se basa en una amplia variedad de estudios, principalmente observacionales, que muestran una elevada prevalencia de la morbilidad asociada al uso de medicamentos (iatrogenia terapéutica), que se traduce en consecuencias negativas para la salud de las personas y en costes añadidos para los sistemas de salud^{32,33}.

La seguridad del paciente se define como un tipo de proceso que reduce la probabilidad de eventos adversos debidos a la exposición del paciente al sistema sanitario y es un aspecto de la calidad del sistema³⁴. La implantación de actuaciones

para mejorar la seguridad del sistema de utilización de medicamentos constituye una de las líneas estratégicas y objetivos planteados para la próxima década (2020) por la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria³⁵. Una buena cultura sobre seguridad del paciente es clave para evitar en lo posible la aparición de efectos adversos y fomentar la notificación y aprendizaje de los errores.

Los tratamientos antineoplásicos son generadores de efectos adversos con consecuencias graves, siendo la mitad de los mismos prevenibles^{36,37}. En el caso concreto de los ANEOs, a pesar de no poseer el riesgo asociado a la vía parenteral, son considerados medicamentos de alto riesgo por los organismos internacionales que velan por las prácticas seguras y están incluidos en la lista *High Risk Medications* del *Institute for Safe Medication Practices* y de la *Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations*³⁸. *The National Patient Safety Agency* registró, entre noviembre de 2003 y julio del 2007, 400 incidentes relacionados con la seguridad de antineoplásicos orales y tres muertes, la mitad de ellos como consecuencia de errores en la dosis, la frecuencia o la duración de la pauta¹⁴. La publicación *Medication errors involving oral chemotherapy* describe como los errores de medicación relacionados con los ANEOs están asociados en su mayoría a la producción de un daño clínicamente significativo³⁹.

Además, la administración de los antineoplásicos por vía oral requiere una mayor responsabilidad por parte de los pacientes y cuidadores en cuanto a la toma de la dosis correcta, de la forma adecuada y en el momento oportuno. Otro riesgo de estos fármacos es que, si su manipulación y gestión del residuo no se realiza adecuadamente, se puede exponer a familiares o cuidadores a sustancias tóxicas. Todo ello ha alertado sobre el riesgo de errores potencialmente fatales con este tipo de fármacos, por lo que numerosas instituciones han fijado entre sus objetivos de calidad mejorar la seguridad de la quimioterapia oral^{40,41}. Por otro lado, debido a su reciente comercialización, persisten ciertas lagunas terapéuticas relacionadas con estos nuevos medicamentos, como son la información limitada sobre su individualización posológica en pacientes con insuficiencia renal o hepática, ancianos y obesos, habitualmente excluidos de los ensayos clínicos. Todas estas situaciones son factores que colocan a estos fármacos en la diana de los programas de farmacovigilancia y propicia que aparezcan implicados en alertas de seguridad de las agencias reguladoras⁴². En este entorno, el farmacéutico debe añadir valor terapéutico al sistema y posicionarse como profesional referente en la promoción de la seguridad

en el manejo de los medicamentos en general y de los antineoplásicos orales en particular.

1.3.1. Efectos adversos de los ANEOs

Según el Real Decreto 577/2013 del 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano, una reacción adversa es cualquier respuesta nociva y no intencionada a un medicamento⁴³. Según dicho decreto, una reacción adversa es grave cuando ocasiona la muerte, pueda poner en peligro la vida del paciente, exija su hospitalización o la prolongación de la hospitalización ya existente, ocasione una discapacidad o invalidez significativa o persistente, o constituya una anomalía congénita o defecto de nacimiento. Según la definición del National Cancer Institute, un efecto adverso es un problema médico inesperado que sucede durante el tratamiento con un medicamento u otra terapia⁴⁴.

La aparición de efectos adversos en el paciente onco-hematológico depende de factores relacionados con los fármacos (dosis, vía, sinergismo entre fármacos) y de factores relacionados con el paciente (estado funcional, tratamientos previos y estado de los órganos implicados en el metabolismo y excreción del fármaco). Afectan a su calidad de vida y a la continuidad del tratamiento antineoplásico, con la consiguiente repercusión en la efectividad del mismo. Cuanto más general es la acción de los antineoplásicos, menor es su especificidad por las células tumorales, lo que ocasiona una frecuente y grave afectación de otros órganos y tejidos. Las células sanas más afectadas son las que presentan mayor velocidad de división y crecimiento: las células blásticas de la médula ósea, las células gonadales y las de los diversos epitelios (mucosa, piel y órganos dérmicos). Por ejemplo, la alopecia se debe al daño a folículos pilosos; los trastornos gastrointestinales al reemplazo inadecuado de los enterocitos; las náuseas y los vómitos a la estimulación de los quimiorreceptores del área postrema y las infecciones al debilitamiento del sistema inmunológico⁴⁵.

Cuando los nuevos ANEOs se comparan con la quimioterapia clásica, se observa una menor toxicidad debido a que presentan una mayor selectividad por el tejido tumoral que por el tejido sano. Algunos efectos secundarios son comunes a agentes no específicos, como la emesis y la depresión de la médula y otros específicos de su

mecanismo de acción, como la neuropatía periférica¹. Aún así, presentan una alta incidencia y su espectro de toxicidad, el rango de gravedad y los posibles efectos adversos derivados de un uso prolongado de los mismos permanecen en estudio.

La toxicidad debe evaluarse a corto y a largo plazo, siendo los sistemas de gradación más empleados: los del National Cancer Institute, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) y la clasificación CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)⁴⁶.

Tabla 1. Grados de toxicidad según la clasificación CTCAE⁴⁶.

GRADO	DEFINICIÓN
1	Síntomas menores que no requieren tratamiento
2	Síntomas moderados que precisan tratamiento conservador, no invasivo
3	Síntomas severos que tienen un impacto significativo negativo en la actividad diaria y que requieren tratamiento agresivo (hospitalización o prolongación de la misma)
4	Daño funcional irreversible que precisa una intervención urgente mayor terapéutica
5	Muerte del paciente

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

Una preocupación de los profesionales sanitarios es la infranotificación de los efectos adversos con los ANEOs. En un estudio se detectó que un 23% de los pacientes que habían tenido un efecto adverso por ANEOs no lo habían notificado porque pensaban que la quimioterapia oral estaba asociada a una mejor tolerancia o por miedo a la suspensión del tratamiento y consiguiente progresión del tumor¹⁰. Por lo tanto, una función importante del fármaco es conocer los efectos secundarios asociados a cada antineoplásico oral, para así prevenir o detectar la aparición de toxicidad y tener un buen control sintomático. Además, la explicación de los efectos adversos y su manejo ha demostrado aumentar la calidad de vida y la adherencia al tratamiento⁴⁷.

La mayoría de los efectos adversos de los ANEOs tienen lugar en las primeras semanas de tratamiento. Entre ellos cabe destacar los siguientes⁴⁸:

- Gastrointestinales: Diarrea, náuseas y vómitos

- Cutáneos
- Cardiovasculares: Hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca o cambios en el electrocardiograma
- Pulmonares: Enfermedad pulmonar intersticial
- Hepáticos
- Alteraciones hidroelectrolíticas

En la Tabla 2 aparecen resumidos los principales fármacos con la toxicidad asociada más frecuente o significativa.

Tabla 2. Reacciones adversas más frecuentes de los nuevos ANEOs⁴⁸.

FÁRMACO	EFEECTO ADVERSO
Erlotinib	Rash, erupciones cutáneas, acné y prurito Patología pulmonar intersticial Diarrea, náuseas y vómitos
Gefitinib	Rash, erupciones cutáneas, acné y prurito Patología pulmonar intersticial Diarrea, náuseas y vómitos
Imatinib	Cardiotoxicidad Hematológicas (neutrocitopenia, trombocitopenia, anemia) Trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia) Edemas
Dasatinib	Mielosupresión Edemas Derrame pleural/pericárdico Prolongación del intervalo QT Diarrea
Nilotinib	Cardiotoxicidad Hiperbilirrubinemia Rash Prolongación del intervalo QT
Sunitinib	Cardiotoxicidad Hemorragias Astenia, anorexia Trastornos gastrointestinales Hipotiroidismo
Sorafenib	Cardiotoxicidad Rash (eritrodisestesia palmo-plantar) Hemorragia y alteraciones digestivas Síndromes coronarios
Talidomida	Teratogenia Neuropatía Neutropenia
Lenalidomida	Neuropatía Neutropenia
Everolimus	Hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia Trombocitopenia, leucopenia y anemia

1.3.1.1. Náuseas y vómitos

1.3.1.1.1. Definición

Las náuseas y vómitos se encuentran entre los efectos adversos de la quimioterapia que más ansiedad provocan en los pacientes, teniendo una gran repercusión sobre la calidad de vida. Sin embargo, los ANEOS pertenecen al grupo de mínimo riesgo emetógeno⁴⁹.

Es importante diferenciar entre las siguientes situaciones:

- a. *Náuseas*: sensación desagradable, subjetiva que se localiza en la parte posterior de la garganta y en el estómago, seguida o no del vómito.
- b. *Vómitos*: contracciones potentes de los músculos abdominales que hacen que el contenido del estómago sea expulsado de forma violenta por la boca.
- c. *Arcadas*: movimientos esofágicos y gástricos producidos para vomitar sin que haya expulsión del contenido.

En la Tabla 3 se definen los criterios de toxicidad del CTCAE que valoran la gravedad de las náuseas y vómitos inducidos⁴⁶.

Tabla 3. Niveles de gravedad de las náuseas y vómitos según la clasificación CTCAE⁴⁶.

EFFECTO ADVERSO	GRADO	DESCRIPCIÓN
Náuseas	1	Pérdida de apetito sin alteración de los hábitos de alimentación
	2	Ingesta oral reducida sin pérdida de peso, deshidratación o desnutrición significativa
	3	Ingesta oral de calorías o líquidos insuficiente; se indica nutrición parenteral total u hospitalización
	4	Consecuencias que ponen en peligro la vida del paciente
Vómitos	1	1–2 episodios (separados por 5 minutos) en 24 h
	2	3–5 episodios (separados por 5 minutos) en 24 h
	3	≥6 episodios (separados por 5 minutos) en 24 h; se indica alimentación por sonda, nutrición parenteral total u hospitalización
	4	Consecuencias que ponen en peligro la vida del paciente

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

Estos efectos se desencadenan por estímulos de origen periférico y del sistema nervioso central, que confluyen en el centro del vómito que, a su vez, origina las aferencias necesarias para producir las náuseas y vómitos. Los fármacos quimioterápicos llegan al tracto digestivo provocando irritación local y deteriorando la mucosa gástrica. Esto hace que se liberen agentes que, a través de la estimulación nerviosa, envían señales al centro del vómito provocando náuseas y vómitos. Las investigaciones realizadas en este campo indican que la quimioterapia también puede

provocar náuseas y vómitos por acción directa sobre la zona quimiorreceptora desencadenante cercana al IV ventrículo cerebral que a su vez activa el centro del vómito del tronco cerebral.

1.3.1.1.2. Tratamiento

Medidas farmacológicas:

1. Antagonistas de los receptores de dopamina: Actúan en la zona desencadenante quimiorreceptora. Los más empleados: clorpromacina, haloperidol y metoclopramida.
2. Antagonistas de los receptores serotoninérgicos: A dosis equivalentes tienen idéntica eficacia y seguridad. Los más empleados son ondansetrón o granisetron.
3. Corticoesteroides: Se emplean en combinación con otros fármacos antieméticos. Además, producen una sensación subjetiva de bienestar en los pacientes.
4. Benzodiacepinas: No tienen actividad antiemética intrínseca, pero se han demostrado útiles en combinación y especialmente como prevención en las náuseas anticipatorias.

Consejos para los pacientes⁵⁰:

En estos tratamientos son clave los consejos para la prevención y el manejo de efectos adversos, puesto que el paciente toma el fármaco en su casa. Mantener una adecuada nutrición durante el periodo de tratamiento es muy importante, ya que los tratamientos pueden afectar al apetito y a la capacidad del organismo de tolerar ciertos alimentos. A continuación, se describen unos consejos nutricionales durante el tratamiento, útiles en casos de náuseas y vómitos:

1. Realizar comidas ligeras 5-6 veces al día.
2. Comer en un ambiente relajado sentado, con ropa que no apriete. Tras la comida descansar al menos una hora preferiblemente sentado.
3. No forzarse a hacer comidas abundantes o con muchas calorías. Se recomienda comer lo que le sea más apetecible en cada momento. Hay momentos del día en los que se siente más apetito y es más fácil comer mejor (frecuentemente durante el desayuno). Evitar comidas ricas en grasa ya que dificultan la deglución.

4. Si las náuseas son por la mañana, tratar de comer alimentos secos, como cereales, pan tostado o galletas.
5. Pedir ayuda a familiares y amigos para realizar la compra de alimentos y preparar las comidas para evitar los olores fuertes.
6. Comer los alimentos fríos o a temperatura ambiente.
7. Mantener una correcta higiene bucal.
8. No consumir excesivo líquido en las comidas. No tomar bebidas alcohólicas, ni tabaco y limitar las bebidas gaseosas durante el tratamiento, ya que favorecen las náuseas.

1.3.1.2. Diarrea

1.3.1.2.1. Definición

Se define como dos o más deposiciones líquidas al día. Se trata de una complicación frecuente en pacientes que reciben quimioterapia. Puede producir tanto disminución de la calidad de vida del paciente como complicaciones médicas importantes por depleción de volumen y alteraciones electrolíticas. Su severidad se evalúa en función del número de deposiciones/día, la presencia de deposiciones nocturnas, la necesidad de tratamiento intravenoso y la presencia de moco y/o sangre en las heces. La diarrea producida por los agentes antitumorales, especialmente los ITK, es consecuencia del daño producido a nivel de la mucosa del intestino delgado y del colon, produciendo un exceso de fluidos secretados en la luz intestinal. Se trata de una toxicidad limitante de dosis.

Tabla 4. Niveles de gravedad de la diarrea según la clasificación CTCAE⁴⁶.

GRADO	DEFINICIÓN
1	Aumento del número de deposiciones sin exceder 4 episodios/día
2	Aumento del número de deposiciones entre 4-6 episodios/día y presentación nocturna
3	Más de 7 deposiciones/día, incontinencia, signos de deshidratación, necesidad de hidratación intravenosa
4	Signos de deshidratación severa con repercusión hemodinámica

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

1.3.1.2.2. Tratamiento

El tratamiento depende del grado de severidad de la diarrea. Los pacientes con diarrea leve y sin factores de riesgo pueden ser tratados ambulatoriamente con medidas farmacológicas y antidiarreicos orales, mientras que los que presentan diarrea grave y/o factores de riesgo necesitarán tratamiento hospitalario.

Medidas farmacológicas:

1. Loperamida: El régimen habitual consiste en una dosis inicial de 2 cápsulas juntas y posteriormente 1 cápsula cada 2-4 horas o después de cada deposición hasta un máximo de 8 cápsulas/día, manteniendo el tratamiento hasta que cedan las diarreas durante 12 horas.
2. Octreotido: Se trata de un análogo sintético de la somatostatina. Su mecanismo de acción consiste en la disminución de la secreción intestinal, prolongando el tránsito intestinal. Se utiliza a dosis de 100-150 mcg por vía subcutánea tres veces al día.

Consejos para los pacientes⁵¹:

1. Evitar alimentos con lactosa, cafeína, bebidas con gas, alimentos grasos y alimentos ricos en fibra.
2. Ingerir abundantes líquidos (2L/día). Introducir los líquidos lentamente (pequeños sorbos cada 5-10min).
3. Tomar una dieta astringente, con manzana, plátano, arroz y alimentos cocidos o a la plancha.

1.3.1.3. Erupciones cutáneas acneiformes o rash

1.3.1.3.1. Definición

El espectro de toxicidad cutánea es variado. La forma más común de presentación es la reacción papulopustular o rash acneiforme, definida como una erupción dermatológica confinada fundamentalmente a zonas ricas en glándulas sebáceas como son: cara, cuello, zona retroauricular, espalda, parte superior de tórax y cuero cabelludo, pudiendo afectar a otras zonas pero siempre respetando las palmas de las manos y las plantas de los pies. La erupción es de características similares

independientemente del mecanismo de acción del fármaco y es dosis dependiente. La cronología de esta toxicidad pasa por distintas fases:

1. Alteración sensitiva con eritema y edema (semana 0-1) en las zonas afectadas.
2. Erupción papulopustular (semanas 1-3).
3. Fase de costra (semanas 3-5).
4. Zona de eritemato-telangiectasia.

Normalmente el rash se resuelve en unas 4-6 semanas desde la aparición, quedando en la zona afecta una evidente sequedad cutánea. Los efectos cutáneos secundarios a la administración de los ITK son temporales y disminuyen en intensidad con las exposiciones posteriores. Se ha establecido una correlación significativa entre la aparición de acné y la eficacia del tratamiento, con una mayor probabilidad de respuesta en los pacientes que lo presentan.

Tabla 5. Niveles de gravedad de la toxicidad cutánea según la clasificación CTCAE⁴⁶.

GRADO	DEFINICIÓN
1	Afecta a la cara y no se acompaña de prurito
2	Se asocia prurito y afecta a un área inferior al 50% de la superficie corporal
3	La erupción se extiende además de la cara, al tórax y la espalda o a más del 50% de la superficie corporal; o desarrollo de lesiones confluentes, dolorosas, maculares, papulares, vesiculares descamativas
4	Dermatitis exfoliativa generalizada y/o con presencia de úlceras

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

1.3.1.3.2. Tratamiento

Medidas farmacológicas:

Se aplicarán en función del grado de afectación cutánea:

1. *Grado 1-2:* Se recomienda lavado de las zonas afectadas con jabón antiséptico 2 veces al día. Se pueden asociar corticoides tópicos por la mañana y eritromicina tópica por la noche.

2. *Grado 2:* Además de los tratamientos anteriores se añadirá un antihistamínico tipo hidroxicina 25 mg/8 horas y doxiciclina 100 mg/24 horas o minociclina 100 mg/24 horas.
3. *Grado 3:* Administrar doxiciclina 100 mg/12 horas o minociclina 100 mg/12 horas y considerar el uso de pulsos cortos de corticoides sistémicos (metilprednisolona). También se puede suspender el medicamento durante 7-10 días y en ese período usar corticoides tópicos y tetraciclinas orales.
4. *Grado 4:* Suspender el fármaco y traslado a una unidad especializada. La analgesia será útil en pacientes que refieren dolor. Es posible la sobreinfección estafilocócica, sugiriéndose cultivar y tratar.

Consejos para pacientes⁵⁰:

1. Evitar el daño provocado por luz ultravioleta.
2. Emplear maquillaje corrector idealmente hipoalergénico, retirar el maquillaje con lociones adecuadas.
3. Usar protector solar con el índice de protección máximo.
4. Emplear emolientes para xerosis asociada.
5. Utilizar para la higiene diaria de la piel geles de ducha o baño basados en aceites o preparados de avena y agua tibia.
6. Usar cremas hidratantes (sin alcohol) dos veces al día en toda la superficie corporal.

1.3.1.4. Hipertensión arterial

1.3.1.4.1. Definición

Es un efecto de clase de todos los inhibidores de la angiogénesis, incluidos los ITK, especialmente el sorafenib.

Tabla 6. Niveles de gravedad de la hipertensión según la clasificación CTCAE⁴⁶.

GRADO	DEFINICIÓN
1	Sistólica: 130-139 mmHg, diastólica: 80-89 mmHg
2	Sistólica: 140-159 mmHg, diastólica: 90-99 mmHg; tratamiento con un antihipertensivo
3	Sistólica \geq 160 mmHg, diastólica \geq 100 mmHg; intervención médica; tratamiento con más de un antihipertensivo
4	Amenaza de vida (crisis hipertensiva, déficit neurológico permanente...), intervención urgente

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

1.3.1.4.2. Tratamiento

El tratamiento de la hipertensión secundaria al uso de agentes antiangiogénicos, y teniendo en cuenta el mecanismo fisiopatológico vasoconstrictor de los mismos, consiste fundamentalmente en drogas vasodilatadoras. Se consideran fármacos de elección: los inhibidores del enzima convertidor de angiotensina, los antagonistas del receptor de angiotensina II o los antagonistas del calcio. En el caso de que con la utilización de dos fármacos antihipertensivos a dosis máximas no sea suficiente para la normalización de cifras, o que la hipertensión se acompañe de signos y/o síntomas de daño orgánico, el ANEO deberá ser interrumpido.

1.3.1.5. Toxicidad hematológica

Tabla 7. Niveles de gravedad de la toxicidad hematológica según la clasificación CTCAE⁴⁶.

	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
Hemoglobina (Anemia)	Normal- 10 g/dl	10-8 g/dl	8-6,5 g/dl	<6,5 g/dl
Leucocitos (Leucopenia)	Normal-3000/mm ³	3000-2000/mm ³	2000-1000/mm ³	< 1000/mm ³
Neutrófilos (Neutropenia)	Normal-1500/mm ³	1500-1000/mm ³	1000-500/mm ³	< 500/mm ³
Plaquetas (Trombopenia)	Normal-75000/mm ³	75000-50000/mm ³	50000-25000/mm ³	< 25000/mm ³

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

1.3.1.5.1. Anemia

La incidencia de anemia en el paciente en tratamiento quimioterápico depende de diversos factores tales como el tipo y dosis de quimioterápico utilizado o el tipo de tumor (más frecuente en linfomas, pulmón, ovario y genitourinario).

En el tratamiento de la anemia del paciente con cáncer, dependiendo del grado de severidad y de las circunstancias clínicas, se utiliza la transfusión de concentrados de hematíes y los agentes estimulantes de la eritropoyetina. Las transfusiones son muy efectivas, al controlar los síntomas de una forma rápida y eficaz, pero los riesgos asociados a su empleo (infecciones víricas o reacciones inmunes) y la corta duración de su efecto hacen que no sea el tratamiento de elección. La eritropoyetina es una hormona sintetizada en el hígado (10%) y en el riñón (90%) y cuya principal función es la estimulación de células progenitoras. En el paciente con cáncer existe una producción de eritropoyetina endógena insuficiente y su administración exógena permite disminuir el número de transfusiones. Antes de utilizar agentes estimulantes de la eritropoyetina es necesario descartar la existencia de otras causas de anemia como la existencia de sangrado, hemólisis y deficiencias de hierro, ácido fólico o vitamina B12. Habitualmente se recomienda su utilización en pacientes con Hb<10 g/dl.

1.3.1.5.2. Neutropenia

La neutropenia se define como la reducción de la cifra de neutrófilos en sangre periférica por debajo de 2.000 células/mm³ (se define la neutropenia severa cuando el recuento es menor de 500 neutrófilos/mm³). Este descenso del número de neutrófilos conlleva una importante alteración de los mecanismos de defensa del paciente. La principal complicación que se puede producir en el paciente neutropénico es la infección, que puede llegar a ser mortal. En el tratamiento de la neutropenia, se utiliza el factor estimulante de colonias de granulocitos, una glicoproteína que promueve la maduración de células precursoras localizadas en la médula ósea a neutrófilos.

Consejos para pacientes con neutropenia⁵⁰:

1. Evitar el contacto con personas con infecciones activas o resfriados, hasta que la cifra de neutrófilos se recupere.
2. Lavar la boca y cepillar los dientes después de cada comida.
3. Mantener limpia la piel (usar jabones neutros).
4. Lavar las manos antes de las comidas y tras ir al baño.
5. Evitar el contacto con heces de animales.
6. Acudir a urgencias si presenta fiebre de 38°C y escalofríos o tiritonas o síntomas de infección de algún órgano.

1.3.1.5.3. Trombopenia

Se entiende por trombopenia la disminución del recuento sanguíneo de plaquetas (<100.000-150.000/l). Su principal complicación clínica es la hemorragia que puede llegar a ser mortal, aunque normalmente no se producen complicaciones hemorrágicas importantes con recuentos superiores a 25.000 plaquetas/l.

Las hemorragias pueden aparecer en distintas localizaciones: epistaxis (nasal), hemoptisis (pulmonar) y hematemesis y melenas (gastrointestinal). Otra manifestación puede ser la aparición de hematomas o petequias.

Consejos para pacientes con trombopenia⁵⁰:

1. Evitar el riesgo de traumatismos o heridas.
2. Tener precaución con utensilios cortantes, como las maquinillas de afeitar.
3. Aumentar la ingesta de líquidos para una correcta hidratación.
4. Emplear cepillos de dientes suaves.
5. Evitar el empleo de enemas, supositorios y laxantes potentes.

6. Emplear protectores gástricos (sobre todo si tiene prescritos fármacos antiinflamatorios).
7. Evitar los antiagregantes plaquetarios, como muchos analgésicos, sustituyéndolos por paracetamol.
8. En caso de hemorragia nasal, presionar con los dedos en la punta de la nariz y permanecer con la cabeza hacia arriba, hasta que ceda; si persiste acudir a urgencias.

1.3.1.6. Alteraciones metabólicas

1.3.1.6.1. **Hipotiroidismo**

Cuadro clínico caracterizado por astenia, cambios tróficos, estreñimiento y letargia, así como alteraciones bioquímicas como la elevación de TSH. En el tratamiento con sunitinib se han encontrado niveles anormales de TSH en el 62% de los pacientes y hasta un 90% en los pacientes tratados durante más de 96 semanas⁵².

Por lo que respecta al manejo de esta toxicidad, dada la alta frecuencia de hipotiroidismo y los síntomas inespecíficos acompañantes:

- Todos los pacientes deberían ser monitorizados (TSH y T4) antes del comienzo del tratamiento con sunitinib, pazopanib y sorafenib entre otros, y cada 2 o 3 meses.
- Cuando la clínica del hipotiroidismo se ha establecido, ha de ser tratado; incluso debe ser considerado su tratamiento en aquellos casos con hipotiroidismo subclínico.

1.3.1.6.2. **Hiperglucemia e hiperlipemia**

Es importante valorar las cifras de glucemia del paciente antes y durante el tratamiento, especialmente si se trata de un diabético conocido. Se debe controlar estrictamente la dieta.

La gran mayoría de ANEOs, especialmente el everolimus, se asocian con elevación de las cifras de colesterol y triglicéridos. Se debe controlar estrictamente la dieta.

1.3.2. Interacciones farmacológicas

Las interacciones se definen como modificaciones o alteraciones cuantitativas o cualitativas del efecto de un fármaco causadas por la administración simultánea o sucesiva de otro fármaco, que se traduce en una variabilidad del efecto habitual o la aparición de un efecto distinto⁵³. Por un lado, muchos fármacos sufren procesos de metabolización, catalizados por el sistema citocromo (CYP). Éste consiste en una gran familia de isoenzimas que se encuentran principalmente en los hepatocitos o enterocitos. Su actividad puede verse modificada por múltiples factores como el tabaquismo, la edad o la administración concomitante de fármacos. De todas las isoenzimas del CYP, el CYP3A4 interviene en la depuración de más de la mitad de fármacos disponibles actualmente, entre ellos los ANEOs. Por otro lado, además de las interacciones a través de CYP, existen las interacciones farmacodinámicas cuyo mecanismo principal es la sinergia de los mecanismos de acción de los fármacos administrados. Habitualmente, suponen la potenciación del efecto desfavorable de un fármaco, como por ejemplo, la inducción de úlcera por antiinflamatorios no esteroideos. Los pacientes con cáncer son especialmente susceptibles de sufrir interacciones debido a que son pacientes habitualmente polimedicados y con una edad superior a 65 años. Además, los ANEOs se caracterizan por tener un estrecho índice terapéutico, por lo que cualquier variación es significativa, siendo la identificación y prevención de interacciones aspectos fundamentales en la seguridad de estos medicamentos⁵⁴.

1.3.2.1. Interacciones Medicamento-Medicamento

Respecto a las interacciones, son muchos los fármacos que interaccionan con los ANEOs, principalmente a través del CYP3A4, ya que son principalmente metabolizados por esta vía. Los grupos terapéuticos más relevantes por su frecuencia de uso y efectos sobre la eficacia y seguridad de los ANEOs son: inhibidores de la bomba de protones, estatinas, antihipertensivos, antiepilépticos y anticoagulantes⁵⁵. Uno de los estudios más recientes de interacciones en antineoplásicos orales, llevado a cabo por Leeuwen et al en 2013, destacó como habituales las interacciones con los fármacos inhibidores e inductores del CYP3A4 y las combinaciones que potenciaban la toxicidad gastrointestinal⁵⁶.

Erlotinib, gefitinib, pazopanib, imatinib, dasatinib, nilotinib, abiraterona y everolimus son metabolizados principalmente por el CYP3A4. Por lo tanto, los inhibidores del CYP3A4 (antagonistas de los canales de calcio, azoles, macrólidos, fluorquinolonas o inhibidores de la bomba de protones) disminuyen su metabolismo y pueden aumentar el efecto farmacológico. Ante su uso conjunto, se recomiendan reducciones de dosis. Los inductores (barbitúricos, fenitoína, carbamazepina, glucocorticoides, anticonvulsivantes) disminuyen las concentraciones plasmáticas o el efecto farmacológico, considerándose en determinados casos aumentos de dosis. Imatinib, también incrementa las concentraciones de fármacos metabolizados por el CYP3A4 y puede aumentar los niveles de paracetamol entre otros. En el caso del sunitinib, la co-administración con inductores o inhibidores potentes del CYP3A4 debe evitarse ya que se pueden alterar significativamente los niveles plasmáticos.

En los pacientes en tratamiento con pazopanib, dasatinib o nilotinib se deben evitar fármacos que aumenten el intervalo QT debido al riesgo de arritmias. Por otro lado, sorafenib, inhibe la glucuronización mediada por UGT1A1 y UGT1A9. Los fármacos metabolizados por esta vía verán aumentados sus niveles sistémicos. Además, es un inhibidor potente del CYP2B6 y CYP2C8 e inhibidor débil, al igual que el pazopanib, de CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4. Nilotinib inhibe CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, UGT1A1 y la glicoproteína P. Abiraterona es un potente inhibidor del CYP1A2 y CYP2D6 (aumenta los niveles de dextrometorfano) y de la glicoproteína P. Por último, el potencial de interacciones medicamentosas con talidomida y lenalidomida es bajo. Se han visto aumentos en la concentración de digoxina si se administran de forma conjunta.

Las interacciones, descritas para cada fármaco anteriormente, se pueden generalizar en las siguientes:

- Los inductores del CYP3A4 disminuyen la concentración de los ANEOS.
- Los inhibidores CYP3A4 aumentan las concentraciones de los ANEOS.
- Otros medicamentos que podrían interaccionar y que se deben vigilar son: fármacos que aumenten el intervalo QT, anticoagulantes, estatinas, antidepresivos y antiinflamatorios.

1.3.2.2. Interacciones Medicamento-Alimento

En lo referente a la administración y restricciones dietéticas, la mayoría de los ANEOs se pueden administrar con alimentos, lo que mejora la tolerancia gastrointestinal. Sin embargo, la exposición y solubilidad de algunos ANEOs puede verse alterada con los alimentos, al modificar su biodisponibilidad. Por consiguiente, erlotinib, nilotinib, pazopanib, abiraterona y sorafenib deben ser administrados en ayunas, es decir, al menos una hora antes o dos después de la ingestión de comidas. El resto de ANEOs se pueden tomar con o sin alimentos, ya que se ha visto que no afectan su biodisponibilidad en la práctica clínica.

Se debe tener precaución con el pomelo puesto que contiene la 6,7-dihidroxibergamotina, una furanocumarina que inhibe el CYP3A4 de los enterocitos y, por lo tanto, aumenta los niveles plasmáticos de los ANEOs metabolizados por este sistema. Por consiguiente, se recomienda evitar el pomelo y el zumo de pomelo mientras el paciente se encuentre en tratamiento con ANEOs.

1.4. CIRCUITO DE UTILIZACIÓN DE LOS ANEOS

1.4.1. Legislación

La dispensación de los medicamentos que requieren especial vigilancia, supervisión y control y, que además, presentan un elevado coste se reguló por primera vez en la Ley General de Sanidad de 1986 y por la fase V del Programa Selectivo de Revisión de Medicamentos (PROSEREME V) en 1991. Debían ser prescritos por un médico adscrito a los Servicios de un Hospital y el Servicio de Farmacia Hospitalaria sería el responsable de su dispensación. Entre ellos, se encontraban fármacos de alto impacto presupuestario para el tratamiento del VIH y hepatitis C, entre otros.

Posteriormente, diferentes propuestas legislativas han definido a los Servicios de Farmacia de los Hospitales como los garantes de la dispensación de los ANEOs. La ley 29/2006 de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios contempla la dispensación de medicamentos a través de los Servicios de Farmacia Hospitalaria. La Resolución 14/2003 estableció el Programa de Asistencia Farmacoterapéutica a Pacientes Externos^{57,58}. Posteriormente, a fecha del 9 de abril

de 2008, la extinta Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios adoptó la Resolución 213/08, para la inclusión de determinados medicamentos de prescripción médica restringida en el Programa de Asistencia Farmacoterapéutica a Pacientes Externos en los Servicios de Farmacia Hospitalaria de la Comunidad de Madrid. Dentro de estos medicamentos se encontraban aquellos ANEOs que hasta ese momento se dispensaban en Farmacias Comunitarias, concretamente, el sunitinib, temozolamida, imatinib, sorafenib, erlotinib y lenalidomida⁵⁹. Dicha resolución establece que su diagnóstico y/o seguimiento ha de realizarse en el medio hospitalario, considerando sus perfiles de efectos adversos, las interacciones clínicamente relevantes, la necesidad de ajustes de dosis en base a la respuesta del paciente y la tolerabilidad, así como las precauciones especiales de empleo y manipulación. Esta resolución se ha actualizado en los últimos años con los nuevos ANEOs que se han ido comercializando.

En la actualidad, los ANEOs están categorizados como medicamentos de “Diagnóstico Hospitalario” o “Uso Hospitalario” y son identificados por llevar las letras “DH” o “H” en el envase. Desde el Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM) se dispensan 15 antineoplásicos orales diferentes, cuyo número va aumentando cada año según se van comercializando, además de todos aquellos en fase de ensayo clínico.

1.4.2. Unidad de Pacientes Externos

La Unidad de Pacientes Externos (UPE) es el área del Servicio de Farmacia en la que se atiende a aquellos pacientes que vienen exclusivamente a recoger su medicación para su administración domiciliaria, los denominados pacientes externos. La UPE del Servicio de Farmacia del HGUGM dispensa medicación a aproximadamente 8.300 pacientes diferentes por año, entre los que se encuentran principalmente pacientes con VIH, artritis, hepatitis C, hepatitis B, esclerosis múltiple y pacientes onco-hematológicos en tratamiento con ANEOs. La finalidad es cumplir con la legislación vigente, responder a las necesidades farmacoterapéuticas de estos pacientes y mejorar la eficiencia y la seguridad de los tratamientos farmacológicos. De enero a diciembre 2011, el consumo de la UPE fue de 42.627.772 euros y de enero a diciembre 2013 de 46.069.881 euros. El consumo de antineoplásicos orales fue de 6.560.398 y de 6.143.703 euros, respectivamente. Esta reducción del coste no se

debió a una reducción del número de pacientes sino a un incremento en la eficiencia y uso racional de estos tratamientos mediante protocolización, seguimiento farmacoterapéutico y negociaciones con la industria farmacéutica.

En la UPE, el farmacéutico participa en el proceso de dispensación, en la evaluación de los resultados del circuito de utilización de los medicamentos y en el seguimiento de los tratamientos farmacológicos⁶⁰. Entre sus funciones destacan:

- Adquisición y gestión de inventarios de la medicación dispensada en la UPE.
- Validación de la prescripción de los tratamientos de dispensación hospitalaria, con el objetivo de garantizar la adherencia a los protocolos farmacoterapéuticos del hospital y la correcta indicación, selección y dosificación de los medicamentos.
- Educación e información al paciente sobre su tratamiento, con el fin de asegurar la correcta administración, adherencia y manejo de toxicidades y/o interacciones.
- Dispensación de los medicamentos de forma segura y automatizada.
- Realización de un seguimiento farmacoterapéutico para favorecer la máxima eficacia y seguridad.
- Control del gasto farmacéutico, asegurando la máxima eficiencia y el cumplimiento de los indicadores farmacoeconómicos establecidos.

1.4.3. Prescripción y dispensación

En el 2010, se comenzó la implantación de la prescripción electrónica en los pacientes externos en el HGUGM, y en 2013, el 80% de las prescripciones de pacientes onco-hematológicos eran electrónicas. La unidad tiene instalados varios robots para el almacenamiento y la dispensación de la medicación, lo que ofrece un mayor control, seguridad y efectividad en la gestión y dispensación de los medicamentos. Se trata de un sistema de almacenamiento automatizado, que está integrado con la prescripción electrónica. En el momento de la dispensación, se lee la receta electrónica del paciente mediante un lector de código de barras, y si todo es correcto (paciente, tratamiento, dosis) y está validado por el farmacéutico, el tratamiento prescrito es dispensado.

Tras la dispensación y según la Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de Medicamentos y Productos Sanitarios, se debe establecerse un

procedimiento de atención farmacéutica para el seguimiento de los tratamientos de los pacientes, contribuyendo a asegurar la efectividad y seguridad de los medicamentos⁵⁷. Por consiguiente, es necesario el desarrollo e implantación del programa de seguimiento farmacoterapéutico en pacientes onco-hematológicos.

1.5. SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO

1.5.1. Introducción: la atención farmacéutica

1.5.1.1. Historia

A comienzos del siglo XIX, como consecuencia de la revolución industrial, la industria farmacéutica comenzó a producir cada vez más medicamentos. En este contexto, la farmacia tuvo que cambiar radicalmente su actividad, pasando de la elaboración individualizada de fármacos, a distribuir los envases que la industria iba fabricando. Surgieron otros problemas, el hecho de no alcanzar los resultados esperados o la aparición de nuevos problemas de salud como consecuencia de la utilización generalizada de los medicamentos⁶¹. Los farmacéuticos se encontraban, por tanto, ante un nuevo cambio de necesidad social. Hoy día, ya no es suficiente con conseguir que el mayor número de pacientes tenga acceso al mayor número de medicamentos. Además, es importante que estos medicamentos sean necesarios, efectivos y seguros. Este cambio es precisamente el generador de la revolución que se ha producido en la profesión y la aparición de la filosofía de la atención farmacéutica, que pretende que el profesional farmacéutico se ocupe de que el paciente obtenga los mayores beneficios de su medicación⁶².

1.5.1.2. Definición de atención farmacéutica

El concepto de atención farmacéutica (“pharmaceutical care”) fue definido por Hepler y Strand en 1990 como *“la provisión responsable de la farmacoterapia con el propósito de alcanzar unos resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente”*⁶³. Unos años después, la OMS describe en el Informe Tokio la atención farmacéutica

como “un compendio de las actitudes, los comportamientos, los compromisos, las inquietudes, los valores éticos, las funciones, los conocimientos, las responsabilidades y las destrezas del farmacéutico en la prestación de la farmacoterapia, con objeto de lograr los resultados terapéuticos definidos en la salud y la calidad de vida del paciente”⁶⁴.

En el año 2004, en España, se constituyó el Foro de Atención Farmacéutica, por iniciativa del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, con el objetivo de establecer un consenso sobre los conceptos relacionados con la atención farmacéutica y la intención de establecer un mensaje único a difundir entre el colectivo farmacéutico. En una primera publicación, se definieron los conceptos de problemas relacionados con los medicamentos (PRM) y resultados negativos asociados a la medicación (RNM), lo que supuso un cambio fundamental en la sistemática de trabajo en la atención farmacéutica⁶⁵:

- **PRM**: aquellas situaciones que en el proceso de uso de medicamentos causan o pueden causar la aparición de un RNM.
- **RNM**: los resultados en la salud del paciente no adecuados al objetivo de la farmacoterapia y asociados al uso o fallo en el uso de medicamentos.

Según la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, en un artículo publicado en 2006, la atención farmacéutica es un modelo de práctica profesional que permite integrar en el cuidado del paciente las funciones asistenciales específicas del farmacéutico de hospital⁶⁶. En este documento se define que el objetivo del farmacéutico de hospital es alcanzar resultados terapéuticos positivos en cada paciente, garantizando la calidad, seguridad y eficiencia de los tratamientos farmacológicos, en colaboración con todos los profesionales implicados en el proceso. En un documento posterior se estima que solo un 10% de los profesionales farmacéuticos participan en actividades relacionadas con la atención farmacéutica de forma homogénea, sistematizada y registrada⁶⁷. En este documento se indican una serie de beneficios que la atención farmacéutica puede aportar a los pacientes, los profesionales y la sociedad en general, destacando entre ellos los siguientes:

- Mejora del servicio recibido por el paciente, ya que puede percibir un mayor nivel de cuidado en cuanto a sus necesidades individuales respecto al medicamento.

- Satisfacción profesional para el farmacéutico, ya que se implica más activamente en los procesos de salud del paciente y participa en equipos multidisciplinares, creándose vínculos estrechos y duraderos.
- Optimización del uso de los medicamentos en la sociedad, ya que la atención farmacéutica disminuye los problemas y los resultados negativos asociados a la medicación y ayuda a racionalizar el gasto sanitario.

Por último, en este documento de consenso se insiste en la importancia de la entrevista clínica y educación sanitaria dentro del proceso de atención farmacéutica a pacientes externos en el ámbito de la Farmacia Hospitalaria⁶⁷.

1.5.1.3. Definición de seguimiento farmacoterapéutico

En España, el Ministerio de Sanidad y Consumo publicó en el año 2001 un documento de consenso sobre atención farmacéutica, en el que se define el seguimiento farmacoterapéutico (SFT) como *“la práctica profesional en la que el farmacéutico se responsabiliza de las necesidades del paciente relacionadas con los medicamentos mediante la detección, prevención y resolución de problemas relacionados con los medicamentos, de forma continuada, sistematizada y documentada, en colaboración con el propio paciente y con los demás profesionales del sistema de salud, con el fin de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente”*⁶⁸. Desde entonces, adquiere mayor relevancia el concepto “seguimiento” que “atención farmacéutica” puesto que implica continuidad en el tiempo.

El SFT queda reflejado, como mencionamos anteriormente, en la Ley 29/2006 de Garantías y Uso Racional del Medicamento y Productos Sanitarios. Posteriormente en el documento del Tercer Consenso de Granada del año 2007 se define el SFT como *“el servicio profesional que tiene como objetivo la detección de PRM, para la prevención y resolución de RNM”*⁶⁹. Esta práctica responde adecuadamente a los principios del trabajo en equipo y aporta mayor beneficio al paciente, ya que va encaminada a obtener los mejores resultados y evitar el fallo de la farmacoterapia. Se caracteriza por:

1. Ser una práctica profesional sanitaria dentro del marco legal del medicamento.

2. Detectar PRM para prevenir y solucionar RNM, para ello se deben monitorizar los efectos de los medicamentos tanto en eficacia como en seguridad de forma continua.
3. Implicar un compromiso del farmacéutico y del paciente durante todo el proceso de SFT.
4. Ser un método continuo, sistemático y documentado para que todos los profesionales puedan seguirlo de forma equivalente y obtener resultados homogéneos a una misma metodología.
5. Permitir colaborar con el paciente y el resto de profesionales sanitarios. El farmacéutico se debe integrar en el equipo asistencial poniendo a disposición de los profesionales sanitarios y del paciente su conocimiento sobre medicamentos.
6. Buscar resultados concretos que mejoren la calidad de vida de los pacientes.

En el entorno profesional cambiante definido anteriormente, el SFT se constituye como la actividad que supone un cambio cualitativo importante, ya que se trata de un servicio que, en lugar de estar centrado en el proceso de uso de los medicamentos, se centra en los resultados de la farmacoterapia del paciente^{70,71}.

1.5.2. Problemas relacionados con los medicamentos y resultados negativos asociados a la medicación

1.5.2.1. Definición

Se ha descrito previamente el concepto de PRM y RNM. Sin embargo, falta conocer la evolución de su definición así como la importancia actual de los mismos. La primera definición del concepto de PRM se publicó en 1990, en el artículo de Strand et al que resultó no ser de aplicación práctica⁷². Más tarde, en 1998 se definió el concepto de PRM y se clasificaron en distintos tipos por el Grupo de Expertos en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada en el Primer Consenso sobre Atención Farmacéutica⁷³. Cuatro años más tarde, este grupo se volvió a reunir dando lugar al Segundo Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con los Medicamentos, donde se elaboró una nueva definición: *“problemas de salud, entendidos como resultados clínicos negativos, derivados de la farmacoterapia que,*

producidos por diversas causas, conducen a la no consecución del objetivo terapéutico o a la aparición de efectos no deseados^{74,75}. Posteriormente, el Foro de Atención Farmacéutica definió el concepto de PRM y RNM que ya hemos mencionado⁶⁵. En el Tercer Consenso de Granada, se aceptaron las definiciones propuestas por el Foro y se propuso una clasificación para los RNM en 6 tipos agrupados en tres categorías: necesidad, efectividad y seguridad⁶⁹.

Tabla 8. Clasificación de Resultados Negativos asociados a la Medicación según el Tercer Consenso de Granada⁶⁹.

TIPO	DESCRIPCIÓN
Necesidad	Problema de salud no tratado: El paciente sufre un problema de salud asociado a no recibir una medicación que necesita.
	Efecto de medicamento innecesario: El paciente sufre un problema de salud asociado a recibir un medicamento que no necesita.
Efectividad	Inefectividad no cuantitativa: El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad no cuantitativa de la medicación.
	Inefectividad cuantitativa: El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad cuantitativa de la medicación.
Seguridad	Inseguridad no cuantitativa: El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad no cuantitativa de la medicación.
	Inseguridad cuantitativa: El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad cuantitativa de un medicamento.

1.5.2.2. Importancia de los PRM y RNM

La mayoría de los problemas relacionados con los medicamentos se podrían evitar, de ahí la importancia de poder detectarlos. Para ello, el paciente juega un papel crucial ya que el conocimiento que tiene de la terapia, la automedicación y el incumplimiento son claves en la evitabilidad de un problema relacionado con los medicamentos.

Los resultados negativos asociados a la medicación han sido definidos y clasificados de maneras diferentes, pero todos ellos son, en un alto porcentaje, prevenibles^{76,77}. Entre un 0,86–38,2% de las urgencias hospitalarias están motivadas por RNM, de las que requieren ingreso hospitalario hasta el 24%, siendo entre el 66 y 73% evitables⁷⁸. Considerando los PRM, hasta el 92% de los pacientes que ingresaron por urgencias tenían un PRM⁷⁹. En España, en pacientes ya hospitalizados, un 10,8% tenían un

PRM con una media de 1,5 PRM por paciente⁸⁰. No obstante, el rango de PRM por paciente es variable según el tipo de estudio y del tratamiento. Por ejemplo, pacientes con insuficiencia renal ingresados por el Servicio de Urgencias tenían 4,2 PRM por paciente³³. Un estudio publicado por Blix en el año 2006 detectó 2,6 PRM por paciente hospitalizado en 5 hospitales noruegos⁸¹. En cuanto a la Unidad de Pacientes Externos, en pacientes con VIH, hepatitis B, C y fibrosis quística se encontraron hasta 2,4 PRM por paciente⁸². Otros estudios más recientes realizados en las farmacias comunitarias muestran una tasa de 1,5 PRM por paciente⁸³. En el trabajo realizado por Puts et al que se llevó a cabo en 112 pacientes oncológicos mayores de 65 años se identificaron 2,2 PRM por paciente⁸⁴.

Además, es incuestionable la implicación sanitaria y repercusión en la sociedad de la morbilidad de los medicamentos^{85,86}. El estudio de Pinilla et al, realizado en un hospital español, demuestra que un error de medicación supone un coste adicional de 1.641€ por paciente y hasta 4.128€ si se ajusta a la gravedad del error cometido. Este mismo estudio constata que un error de medicación aumenta la estancia hospitalaria en 6,9 días y hasta 10,3 días si se ajusta a la gravedad del error⁸⁷. Ernst y Grizzle han determinado que los PRM generan incrementos en los costes de hasta el 85% en visitas al médico, el 155% de los ingresos hospitalarios, el 8% de las visitas a urgencias, el 127% de los ingresos en centros de atención crónica, el 81% de las prescripciones médicas adicionales y el 10% de las muertes atribuibles a medicamentos⁸⁸.

En este ámbito, es indudable la importancia del farmacéutico en el SFT y AF de pacientes ambulatorios, externos y hospitalizados para ayudar a prevenir, identificar y solucionar PRM^{89,90,91,92}. En EEUU, las asociaciones, organizaciones profesionales y entidades de seguros médicos están promoviendo un servicio denominado *Medicine Therapy Management*, servicio orientado a evaluar los resultados en salud asociados al uso de los medicamentos, similar al seguimiento farmacoterapéutico. Es un servicio farmacéutico diseñado para optimizar los resultados terapéuticos, previniendo las complicaciones y efectos no deseados de los medicamentos. Se centra en las necesidades del paciente relacionadas con los medicamentos y está dirigido a pacientes polimedicados y con enfermedades crónicas.

1.5.3. Intervención farmacéutica

1.5.3.1. Definición

Las intervenciones farmacéuticas son actuaciones realizadas por el farmacéutico relacionadas con la farmacoterapia cuando hay una desviación del objetivo propuesto con el fin de prevenir y solucionar un PRM⁹³. El método Dáder es un método que se basa en obtener información sobre los problemas de salud y la farmacoterapia del paciente, a partir de una entrevista. Ha sido elaborado por el Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada. Permite realizar SFT a cualquier paciente, de una manera estandarizada y sistematizada, en los niveles de atención primaria, en los hospitales y en diferentes instituciones cerradas, como los centros sociosanitarios^{94,95,96,97}. En su desarrollo se registra, controla y evalúa los efectos de la farmacoterapia en un paciente determinado. El eje básico del método Dáder es la intervención farmacéutica. Con la información de la entrevista, se realiza el estado de situación, lo que permite relacionar los problemas de salud con los medicamentos que utiliza el paciente, para la posterior identificación de los PRM y RNM. Posteriormente, se realizan las intervenciones necesarias para intentar mejorar su estado de salud⁹⁸. Finalmente, paciente y farmacéutico definen un plan de seguimiento que consiste en realizar varias visitas para asegurar que las intervenciones son aceptadas y los medicamentos que son prescritos y toma el paciente están siendo efectivos, seguros y necesarios.

1.5.3.2. Clasificación

La clasificación más utilizada en España se realiza a partir de la detección de los PRM definidos por el Tercer Consenso de Granada y la significación clínica de las mismas basada en el método de Overhage et al⁹⁹. Las intervenciones se pueden realizar a dos niveles:

1. Al paciente: Son intervenciones basadas en la educación al paciente. Se pretende que el paciente conozca los fármacos que toma y que la administración de los mismos sea adecuada. Esto se realiza mediante consejos prácticos de los medicamentos implicados, indicando su utilización,

forma de administración, la importancia de la adherencia y forma de combatir los posibles efectos adversos que produzcan. A su vez, se incluyen consejos prácticos para mejorar su calidad de vida.

2. Al médico: Son intervenciones relacionadas con la farmacoterapia, con el fin de que el médico modifique un tratamiento por necesidad ineffectividad o inseguridad.

1.5.4. Importancia actual del seguimiento farmacoterapéutico en los pacientes externos onco-hematológicos

El incremento en los últimos años de la esperanza de vida de la población ha producido un aumento de la prevalencia de enfermedades crónicas y comorbilidades con el consiguiente aumento en el uso de medicamentos, probabilidad de problemas con el uso de los mismos e impacto en el consumo de recursos para el sistema sanitario. En consecuencia, el perfil del paciente ha cambiado sustancialmente en todas las áreas, incluida la onco-hematología. El paciente agudo representa un mínimo porcentaje respecto a un nuevo tipo de paciente, un paciente crónico con gran cantidad de comorbilidades y polimedicado. El paciente con cáncer es un paciente de edad habitualmente avanzada, con otras patologías crónicas asociadas y en tratamiento con un medicamento de alto riesgo y estrecho margen terapéutico, por lo que la posibilidad de presentar un PRM es aún mayor. Además, los ANEOs proporcionan una mayor autonomía y calidad de vida, convirtiendo al paciente oncohematológico en un paciente que se beneficiaría del seguimiento farmacoterapéutico¹⁰⁰.

Por otro lado, la Onco-Hematología es una de las ciencias médicas en la que más avances se están produciendo en los últimos años con aumento del número de antineoplásicos orales y, por tanto, del alcance de los mismos. *The National Patient Safety Agency* registró, entre Noviembre de 2003 y Julio del 2007, 400 incidentes relacionados con la seguridad de antineoplásicos orales y tres muertes, la mitad de ellos como consecuencia de errores en la dosis, la frecuencia o la duración de la pauta, motivo por el cual la legislación española consideró que debían dispensarse en el medio hospitalario¹⁴. La dispensación de los ANEOs a través del Servicio de Farmacia de Hospital hace que la figura del farmacéutico juegue un papel

fundamental, ya que es el último profesional sanitario que está en contacto con el paciente antes de la administración de la medicación. Además, éste tiene acceso a la historia clínica del paciente y a su perfil farmacoterapéutico. Así, el farmacéutico puede detectar interacciones, efectos adversos y falta de adherencia o de comprensión del tratamiento, disminuyendo los posibles problemas relacionados con los medicamentos, que a su vez están ligados con los ingresos y el gasto hospitalario¹⁰¹.

No obstante, el número de trabajos publicados sobre atención farmacéutica en pacientes onco-hematológicos es reducido^{102,103}. En la bibliografía se encuentran resultados de encuestas tras la educación sanitaria de pacientes oncológicos y resultados tras la implantación de estrategias para mejorar la adherencia¹⁰⁴. Cabe citar por su relevancia, el trabajo realizado por Puts et al que se llevó a cabo en 112 pacientes oncológicos mayores de 65 años⁸⁴. Detectaron 247 PRM. Los factores de riesgo para sufrir PRM fueron la edad y la polimedicación.

Los programas de SFT en pacientes con VIH o hepatitis C, implantados en nuestro hospital, han permitido disminuir resultados negativos en salud y mejorar la calidad de vida del paciente. Se espera un mismo resultado con un programa de seguimiento farmacoterapéutico del paciente con ANEOs¹⁰⁵. Además, no solo se detectan los problemas relacionados con los medicamentos si no que podemos estudiar los ANEOS que mayormente los causan y priorizar aquellos pacientes más susceptibles de presentarlos. Por consiguiente, el SFT sistematizado en este tipo de pacientes permitiría una provisión de la medicación en óptimas condiciones de calidad y eficiencia.

1.5.5. Adherencia al tratamiento con ANEOs

1.5.5.1. Definición

Hay que considerar que, al contrario que ocurre con la quimioterapia convencional, la quimioterapia oral se administra en el domicilio del paciente, sin supervisión directa de ningún profesional sanitario. En este contexto, surge la cuestión de la adherencia, definida como la medida en que el paciente asume las normas o consejos dados por el médico u otro profesional sanitario, tanto desde el punto de vista de estilos de vida recomendados como del propio tratamiento farmacológico prescrito¹⁰⁶.

El problema potencial de una adherencia subóptima en los ANEOs se ha ido estudiando en los últimos años^{15,107,108}. En general, se estima que la tasa media de adherencia es del 75-79%¹⁰⁹. En una revisión de 6 estudios que investigaban la adherencia a los ANEOS se encontraron tasas desde un 18 a un 100% debido en gran medida a la alta variabilidad en las definiciones del término adherencia¹⁰⁷. Por ejemplo, en un estudio, la proporción de pacientes adherentes al tratamiento exactamente como fue prescrito fue del 19,8% y, sin embargo, otro estudio encontró tasas de adherencia utilizando los dispositivos Medical Electronic Monitoring Systems de un 96,9%¹¹⁰.

La adherencia a tratamientos crónicos, como son actualmente algunos ANEOs, disminuye a lo largo del tiempo, lo cual repercute directamente en la efectividad de los tratamientos. En un estudio realizado en LMC, se observó que el 26% de los pacientes con imatinib a largo plazo tenían una adherencia inferior al 90%¹¹¹. Otro estudio en cáncer de mama observó una caída en la adherencia del 77 al 50% entre el primer y cuarto año de tratamiento¹¹². El imatinib fue el primer antineoplásico tirosin kinasa aprobado, por lo que mucha literatura se focaliza en este fármaco. Recientes estudios han demostrado que la falta de adherencia al imatinib o erlotinib tiene un impacto significativo en la respuesta clínica al tratamiento, en la respuesta a nivel molecular y en la supervivencia global y libre de enfermedad^{113,114,115}. Se ha demostrado que una exposición constante al fármaco es necesaria para lograr una respuesta clínica mantenida^{116,117}. Además, la falta de adherencia también se ha asociado a un aumento de los costes sanitarios en términos de consultas e ingresos hospitalarios¹¹⁸. Según el estudio de Feng et al en pacientes en tratamiento con imatinib, los costes de un paciente no adherente en tratamiento con imatinib son hasta 4 veces superiores a aquellos con una adherencia superior al 90%¹¹⁹.

Por consiguiente, evaluar la adherencia, conocer las causas del incumplimiento terapéutico y realizar intervenciones farmacéuticas para mejorarla son funciones básicas del farmacéutico dentro del equipo sanitario multidisciplinar asistencial. De hecho, la OMS cita la falta de adherencia a la medicación oral como el factor más modificable que compromete la respuesta clínica y un tema prioritario de salud pública¹²⁰.

1.5.5.2. Evaluación de la adherencia

En el caso del tratamiento con ANEOs, no existe todavía un consenso respecto a cual debe ser el nivel de adherencia para considerar a un paciente como adherente o no adherente. En un estudio de adherencia de ANEOs se vio que una adherencia superior al 90% era predictiva de respuesta clínica por lo que se puede considerar un paciente adherente aquel con un cumplimiento superior o igual al 90%, al igual que se considera en otras patologías como VIH y en otros estudios de quimioterapia oral¹¹¹.

El método ideal de medida debería permitir una medida continua y cuantitativa de la adherencia, tener alta sensibilidad y especificidad, ser fiable, reproducible, rápido, económico y aplicable en situaciones diferentes¹⁰⁵. Los diversos métodos que existen se clasifican en dos grupos:

- **Métodos directos:** Determinación de las concentraciones plasmáticas de fármacos. Se puede realizar la determinación en muestras de plasma, orina o saliva.
- **Métodos indirectos:** Son menos fiables pero más fáciles de aplicar en la práctica diaria. Entre ellos destacan:
 - *Sistemas de control electrónico:* Consiste en utilizar los dispositivos electrónicos tipo Medical Electronic Monitoring Systems® que están constituidos por una tapa con un microprocesador que registra el día y la hora en que se abre el envase. Los principales inconvenientes son el elevado coste económico y que la apertura del envase no implica que el paciente se tome la medicación. En un ensayo clínico con imatinib en LMC se encontró que el 74% de los pacientes eran adherentes según este método¹²¹.
 - *Recuento de medicación sobrante:* Este método consiste en contar el número de unidades de medicamento que quedan en el envase que el paciente está tomando. La adherencia se calcula con la siguiente fórmula:
$$[(\text{Unidades dispensadas} - \text{unidades sobrantes}) / \text{unidades dispensadas} \times 100]$$

Este método se ha utilizado con éxito en el tratamiento con imatinib y en otras patologías de carácter crónico, ya que es un método barato y se obtiene una medida cuantitativa¹¹³. Presenta el inconveniente que el paciente puede manipular el contenido del envase y que el recuento de la medicación requiere tiempo y personal^{13,104}.

- *Registros de dispensación*: Es un método que supone que un paciente toma adecuadamente la medicación que se le dispensa. Sus limitaciones son que la dispensación del tratamiento no implica necesariamente un buen cumplimiento y que el paciente puede compartir la medicación. A pesar de ello, este método se recomienda en la práctica diaria¹¹⁹.
- *Cuestionarios*: Consiste en que el paciente conteste una serie de preguntas para evaluar el grado de adherencia en función de sus respuestas. Precisa pocos recursos y es muy asequible, aunque el principal inconveniente que presenta es la subjetividad. En un estudio se demostró que la adherencia real en pacientes hematológicos con cáncer era la mitad a la referida por los mismos¹²². No existen cuestionarios validados en pacientes oncológicos aunque en el estudio ADAGIO (Adherence Assessment with Glivec: Indicators and Outcomes) se ha utilizado el test de Morisky y se suele utilizar en la práctica habitual¹²³.
- *Valoración del profesional sanitario*: La valoración de la adherencia por parte de los profesionales sanitarios es muy frecuente, aunque se ha observado una sobreestimación cuando se compara con otros métodos de medida, por lo que no se recomienda¹²⁴.

No existe un método adecuado, por lo que es necesario combinar varios para obtener datos más próximos a la realidad. Se recomienda que se asocien al menos un cuestionario validado y el registro de dispensación¹⁰⁹. Sin embargo, en España, en las Unidades de Pacientes Externos, la mayoría de hospitales utilizan un solo método de medida, que suele ser el registro de dispensación¹²⁵.

1.5.5.3. Factores que influyen en la adherencia

➤ **El paciente**

Existen numerosos trabajos que han estudiado la relación de la adherencia al tratamiento con ANEOs con la edad, el sexo, el nivel cultural o la situación económica del paciente¹²⁶. Presentan resultados controvertidos ya que la baja adherencia se asocia a un sexo u otro y a una menor o mayor edad, en función de los estudios^{113,115}. Concluyen la mayoría de ellos que la principal causa de

incumplimiento no intencionado por parte del paciente es el olvido. Otras causas son la socialización, el alcohol, otros problemas de salud, embarazos, la falta de disciplina, sentimientos negativos o los viajes¹²⁷.

➤ **La enfermedad**

La adherencia puede variar dependiendo de si la enfermedad cursa de forma sintomática o asintomática y de la gravedad de la misma. Los pacientes con comorbilidades, enfermedades temporales y complicaciones presentan una peor adherencia^{127,128}.

➤ **El régimen terapéutico**

La complejidad del tratamiento, las características físicas de los comprimidos (color o forma), dosis, duración, la interferencia con los hábitos de vida, los requerimientos dietéticos y la aparición de efectos adversos y su frecuencia y gravedad influyen en la adherencia^{112,113,118,127}. Así, se encontró una adherencia superior en pacientes con imatinib 400mg (un comprimido al día) frente a imatinib 300mg (3 comprimidos al día)¹¹⁰. La causa más común de falta de adherencia intencionada asociada al régimen es tratar de minimizar los efectos adversos. Otras causas son los errores en la prescripción, cambios en las dosis, una posología complicada y el mal sabor de los medicamentos¹²⁹.

➤ **El equipo asistencial**

El equipo asistencial debe ser multidisciplinar y estar integrado por médicos, enfermeros, farmacéuticos y asistentes sociales. Es muy importante la relación que el paciente establece con estos profesionales, destacando principalmente el suministro de información detallada y la toma de decisiones conjuntas como factores pronósticos de buena adherencia. Además, esta relación debe estar basada en la confianza, ser accesible, continua, flexible y confidencial. Se ha observado que la comprensión del tratamiento y de la enfermedad (llamada en inglés "literacy") y el conocimiento de la importancia de una correcta administración aumentan la adherencia al mismo^{113,123,127}.

1.5.5.4. Estrategias para mejorar la adherencia

Es imprescindible que se implanten en los hospitales estrategias como las siguientes para mejorar el cumplimiento de los pacientes, mediante una estrecha colaboración entre todos los profesionales implicados.

- Es importante informar al paciente sobre los objetivos del tratamiento, los diferentes esquemas de dosificación, así como los efectos adversos que podrían producirse, resaltando la importancia de la adherencia en la eficacia del tratamiento.
- Se debe adaptar, en la medida de lo posible, el tratamiento al estilo de vida del paciente y conseguir un compromiso con la adherencia.
- Debe evaluarse la adherencia a lo largo del tiempo. Es muy importante que exista accesibilidad al equipo asistencial (teléfono, unidad de pacientes externos) para resolver las dudas que el paciente pueda tener.

La intervención farmacéutica favorece la adherencia al tratamiento. Las intervenciones que han demostrado una mayor eficacia son las de tipo individualizado y se basan en estrategias psicoeducativas y de asesoramiento personal enfocadas a la resolución de los problemas del paciente¹³⁰. La intervención más frecuente y sencilla es dar información y educación al paciente. Las llamadas telefónicas, los calendarios y un manejo adecuado de los efectos adversos han demostrado también mejorar el cumplimiento de la quimioterapia oral^{104,129}. La estrategia seguida en el presente estudio para mejorar la adherencia, basada en la bibliografía y experiencia clínica fue¹³¹:

- Motivar a los pacientes de forma positiva y explicar las razones para continuar con el tratamiento.
- Aumentar la información de cómo prevenir y combatir los EA.
- Evitar que el tratamiento interfiera con el modo de vida, por lo que se recomienda asociar los ANEOs a las comidas siempre que sea posible¹⁶.

1.5.6. Calidad de vida del paciente onco-hematológico

1.5.6.1. Definición

La OMS define la calidad de vida (CV) como: *"la percepción personal de un individuo de su situación en la vida, dentro del contexto cultural y de valores en que vive y en relación con sus objetivos, expectativas, valores e intereses"*¹³². Algunos investigadores en el campo de la oncología prefieren definiciones breves y concisas, como *"distancia entre las expectativas y logros del paciente"*, *"concepto que incluye todos los factores que afectan al individuo"* o *"bienestar subjetivo"*¹³³. Dados los importantes avances obtenidos en el campo de la investigación oncológica, cobra cada vez mayor relevancia la evaluación de la CV como variable resultado en las intervenciones terapéuticas.

En las definiciones de atención farmacéutica y seguimiento farmacoterapéutico, en el Tercer Consenso de Granada, ya se mencionaba la figura del farmacéutico como un profesional para contribuir a unos mejores resultados en salud y en la calidad de vida. Actualmente, es esencial evaluar la efectividad de las intervenciones sanitarias desde el punto de vista humanístico, es decir, aquellos aspectos que conciernen a la CV, a la satisfacción y a las preferencias del paciente onco-hematológico¹³⁴. Se considera un resultado el impacto de la enfermedad o del tratamiento en la calidad de vida y bienestar de los pacientes, un parámetro más dentro de la práctica clínica, y más concretamente, de la atención farmacéutica, ya que permite considerar al usuario y su opinión como una parte fundamental del éxito terapéutico¹³⁵. Estudios de SFT durante un periodo de tiempo en pacientes crónicos con estado depresivo, insuficiencia cardíaca, dislipemia o hipertensión demuestran el beneficio que el farmacéutico aporta en la CV de los pacientes^{136,137,138,139}.

1.5.6.2. Evaluación de la calidad de vida

Una medida de calidad debe ser validada, fiable en resultados, sensible a los cambios y aceptable tanto para los clínicos como para los pacientes. Se pueden clasificar de la siguiente forma¹⁴⁰:

- *Medidas generales*: miden la calidad de vida de forma global.

- *Medidas genéricas*: miden la CV tipo descriptivo. Se pueden utilizar en varias enfermedades y se puede comparar entre ellas.
- *Medidas específicas*: se centran en un área concreta de la salud de los pacientes, por lo que no permiten comparaciones. Mejoran la sensibilidad a los cambios. Existen medidas específicas de enfermedad, dirigidas a grupos concretos de pacientes o medidas para monitorizar problemas concretos, como el dolor, la fatiga o el estado mental. Dentro de las medidas específicas destaca el EORTC QLQ-30, validado en pacientes oncológicos y que permite¹⁴¹:
 1. Conocer el impacto de la enfermedad y/o del tratamiento a un nivel global.
 2. Mejorar el conocimiento del paciente, de su evolución y de su adaptación a la enfermedad en su vida y funciones diarias.
 3. Conocer mejor los efectos secundarios de los tratamientos.
 4. Conocer los efectos psicosociales y cognitivos.
 5. Ayudar en la toma de decisiones médicas.
 6. Potenciar la comunicación médico-paciente.

1.5.7. Nutrición en el paciente onco-hematológico

Los pacientes oncológicos presentan con frecuencia alteración en su estado nutricional dependiendo del tipo y localización del tumor, estadio de la enfermedad y de los efectos secundarios de los tratamientos aplicados¹⁴². Se calcula que entre un 30-80% de los pacientes con cáncer tienen desnutrición energético-proteica. Diferenciamos cuatro grandes mecanismos por los que puede aparecer desnutrición en el paciente canceroso: escaso aporte de energía y nutrientes, alteraciones de la digestión y/o absorción de nutrientes, aumento de las necesidades y alteraciones en el metabolismo de los nutrientes. La fatiga, depresión, ansiedad o dolor pueden interferir también con la alimentación¹⁴³.

La desnutrición puede resultar en efectos locales y sistémicos del tumor. Los efectos locales usualmente se asocian con malabsorción, obstrucción, diarrea y vómito. Los efectos sistémicos incluyen anorexia y alteraciones metabólicas. Estos efectos contribuyen a una disminución de la respuesta y tolerancia al tratamiento antineoplásico, del cumplimiento terapéutico, disminución en la calidad de vida, mayor tiempo de estancia hospitalaria y aumento del coste sanitario^{144,145}.

Desde el punto de vista de la seguridad, la radioterapia y la quimioterapia intravenosa llevan asociados numerosos efectos adversos, entre los que destaca su impacto en el estado nutricional. El 35% de los pacientes experimentan una pérdida de peso mayor al 10%, y el 60% de los pacientes de más de 70 años se encuentran desnutridos¹⁴⁶. Además, existen alteraciones específicas con determinados antineoplásicos como el incremento de la excreción tubular renal de magnesio, la alteración del gusto o la aparición de estomatitis. El manejo adecuado de los requerimientos nutricionales ha demostrado reducir la existencia de estos efectos adversos, disminuir la invasión de los tejidos no cancerosos y la recuperación de los tejidos dañados y funciones metabólicas¹⁴⁷. Recientemente, el grupo de Ravasco ha demostrado que el consejo nutricional mejora la calidad de vida de los pacientes^{148,149}. Por consiguiente, el SFT de los pacientes onco-hematológicos debe también tener en cuenta el estado nutricional de los mismos.

La aparición de terapias dirigidas y nuevos ANEOs ha mejorado la tolerancia respecto a la quimioterapia clásica, ya que llevan asociados un menor número de efectos adversos. Dentro de este grupo de fármacos, los inhibidores tirosin kinasa son la familia más representativa, suponiendo más del 90% del total. Sin embargo, puesto que la mayoría de los ITK son de reciente comercialización, las alteraciones nutricionales relativas a su uso crónico están aún en estudio. En la literatura científica sólo existen breves alusiones en distintas guías farmacoterapéuticas sobre efectos nutricionales y metabólicos asociados a los nuevos tratamientos biológicos¹⁵⁰. Se desconoce la prevalencia de malnutrición y la repercusión de estos fármacos en los macro y micronutrientes. No obstante, a pesar de la falta de evidencia, las sociedades de profesionales y organismos cualificados recomiendan un seguimiento estrecho de estos pacientes. La *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* recomienda el cribado nutricional a todo paciente oncológico tanto ingresado como ambulante o externo¹⁵¹. La *Joint Commission* determina que los pacientes con riesgo de malnutrición, como son todos los pacientes oncológicos, necesitan una evaluación y un plan para su cuidado nutricional^{152,11}. Por consiguiente, debido al desconocimiento de los efectos de los ITK y al incremento exponencial en su utilización, resulta esencial incluir en el SFT un seguimiento nutricional basado en una evaluación precoz del estado nutricional.

Valoración del estado nutricional

La valoración nutricional del paciente con cáncer debería comenzar en el momento del diagnóstico y repetirse en cada visita para iniciar la intervención correspondiente antes de que el estado general esté severamente comprometido¹⁵¹. En los últimos años, se han desarrollado diversos métodos para evaluar el estado nutricional; sin embargo, no todos son específicos para los pacientes con cáncer. El método de referencia para el diagnóstico de malnutrición en el paciente oncológico avalado por la Sociedad Española de Nutrición Básica y Aplicada es la Valoración Subjetiva Global Generada por el Paciente (VSG-GP). En la VSG-GP es el propio paciente quien cumplimenta la primera parte del cuestionario que se refiere a datos de la historia clínica: pérdida de peso, modificaciones en la ingesta alimentaria y en la actividad cotidiana y síntomas digestivos (falta de apetito, vómitos); mientras que el personal sanitario se encarga de rellenar el resto de datos que se refieren al tipo de neoplasia y tratamiento, la exploración física (pérdida de tejido graso y muscular, presencia de ascitis, edemas, úlceras por presión y fiebre) y los datos de laboratorio (cifras de albúmina y prealbúmina previas al tratamiento). Este método clasifica a los pacientes en tres categorías: A) “bien nutridos”, B) “moderadamente desnutridos o con riesgo de desarrollar desnutrición” y C) “severamente desnutridos”^{153,154}. Tiene una sensibilidad del 96-98% y una especificidad del 82-83% en pacientes con cáncer. Es una herramienta de bajo coste, fácil y rápida en su aplicación y ha sido recomendada por diversas sociedades de oncología y nutrición como la *American Dietetic Association*¹⁵⁵.

2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. JUSTIFICACIÓN

Existen varios estudios que demuestran la importancia del papel del farmacéutico en la resolución y prevención de resultados negativos asociados a la medicación¹⁵⁶. Sin embargo, apenas existe bibliografía sobre los resultados del seguimiento farmacoterapéutico del paciente oncohematológico en tratamiento con ANEOs. Los ANEOs son fármacos en creciente desarrollo e importante impacto en el abordaje farmacoterapéutico de tumores sólidos y hematológicos, desde el punto de vista de la efectividad, seguridad y coste. A pesar de ser terapias específicamente dirigidas hacia moléculas implicadas en la patogenia cancerosa, no están exentos de posibles errores de medicación, problemas de adherencia, de considerables efectos adversos y efectos sobre el estado nutricional. Su perfil de seguridad, elevado coste, amplia utilización y relativa efectividad hacen necesario que el farmacéutico realice un SFT en estos pacientes.

2.2. HIPÓTESIS

El desarrollo e implantación de un programa de seguimiento farmacoterapéutico dirigido al paciente en tratamiento con ANEOs permitirá aumentar la seguridad y efectividad del paciente onco-hematológico.

2.3. OBJETIVOS

2.3.1. Objetivo general

El objetivo principal de este estudio es desarrollar y evaluar el impacto de un programa integral de seguimiento farmacoterapéutico de pacientes onco-hematológicos en tratamiento con antineoplásicos orales en la Unidad de Pacientes Externos del Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

2.3.2. Objetivos específicos

1. Detectar problemas relacionados con los medicamentos y analizar el impacto del seguimiento farmacoterapéutico sobre los mismos.
 - a. Evaluar los resultados negativos asociados a la medicación.
 - b. Describir el patrón y gravedad de los efectos adversos de los antineoplásicos orales.
2. Evaluar la adherencia y el impacto clínico del seguimiento farmacoterapéutico en la misma.
3. Analizar las intervenciones farmacéuticas realizadas.
4. Analizar la repercusión de los inhibidores tirosin kinasa en la ingesta, el estado nutricional y los niveles de micronutrientes en los pacientes que inicien tratamiento.
5. Evaluar la calidad de vida de los pacientes a través del estado global de salud a lo largo del seguimiento farmacoterapéutico.
6. Conocer la satisfacción de los pacientes con el programa de seguimiento farmacoterapéutico.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio de intervención cuasiexperimental con evaluación pre-post. Se comparó un grupo de pacientes (grupo control) en el que no se realizó SFT frente a un grupo en el que sí se realizó dicho seguimiento (grupo intervención).

Hubo dos periodos de reclutamiento, el primero comenzó en enero 2011 y finalizó en diciembre 2011 y el segundo empezó en enero 2013 y finalizó en diciembre 2013. El periodo de seguimiento fue de 6 meses. En el año 2012 se desarrolló el programa integral de SFT.

3.1.1. Población a estudio

Se seleccionaron los pacientes mayores de 18 años que iniciaron tratamiento con algún antineoplásico oral dispensado en la Unidad de Pacientes Externos del Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM) para el tratamiento de tumores onco-hematológicos en los años 2011 y 2013. Los pacientes debían ser seguidos por facultativos del Servicio de Oncología o Hematología del Hospital.

3.1.1.1. Criterios de inclusión

- a) **Grupo control:** Pacientes que iniciaron tratamiento entre el 1 de enero de 2011 y el 31 de diciembre de 2011. Por lo tanto, se les dispensó el ANEO previamente al desarrollo e implantación del programa de SFT.
- b) **Grupo intervención:** Pacientes que iniciaron tratamiento con un ANEO entre el 1 de enero de 2013 y el 31 de diciembre de 2013, a los que se realizó el seguimiento farmacoterapéutico a tiempo real.

3.1.1.2. Criterios de exclusión

a) Grupo control:

- Pacientes incluidos en ensayos clínicos.
- Pacientes que habían solicitado entrevista con el farmacéutico.

b) Grupo intervención:

- Pacientes incluidos en ensayos clínicos.
- Barrera idiomática que imposibilitara realizar la entrevista farmacéutica.
- Pacientes que rechazaron recibir el SFT.

Para la evaluación del estado nutricional se seleccionaron aquellos pacientes del grupo intervención que iniciaron tratamiento entre enero y diciembre 2013 con un inhibidor tirosinkinasa. Además de los criterios de exclusión citados previamente se excluyó a los pacientes con ECOG \geq 2 y/o con radioterapia concomitante debido al conocido deterioro funcional y nutricional de los mismos.

3.1.1.3. Cálculo del tamaño muestral

En 2011, se identificó que un 15% de PRM en pacientes onco-hematológicos en tratamiento con ANEOs. Nuestro objetivo fue aumentar la detección de PRM en al menos un 20% (del 15% al 35%). Por lo tanto, aceptando un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,1 en un contraste bilateral, se necesitan 112 sujetos en el grupo control y 112 en el grupo intervención. Se ha estimado una tasa de pérdidas de seguimiento del 15%.

3.1.2. Ámbito del estudio

El Hospital General Universitario Gregorio Marañón es un hospital del Servicio Madrileño de Salud y uno de los centros más grandes de España. Es un Hospital público de referencia que tiene aproximadamente 1.400 camas. Cuenta con todas las especialidades medico-quirúrgicas, equipamiento tecnológico de última generación y una gran actividad docente e investigadora. El presente estudio se realizó en la Unidad de Pacientes Externos del Servicio de Farmacia.

En la Tabla 9 se describen los indicadores más significativos de la actividad asistencial del hospital en el año 2013.

Tabla 9. Indicadores de actividad asistencial del Hospital General Universitario Gregorio Marañón en el año 2013.

INDICADOR DE ACTIVIDAD ASISTENCIAL	AÑO 2013
Nº Ingresos	58.151
Nº de estancias	372.448
Estancia media (días)	6,40
Nº de intervenciones quirúrgicas	27.728
Nº de dispensaciones a pacientes externos	109.187
Nº de pacientes diferentes atendidos en la Unidad de Pacientes Externos	8.380

3.1.3. Medicamentos a estudio

Se analizaron los ANEOs dispensados en la Unidad de Pacientes Externos del Servicio de Farmacia del Hospital Gregorio Marañón para el tratamiento de tumores onco-hematológicos en los años 2011 y 2013. Se incluyeron: dasatinib, nilotinib, sorafenib, pazopanib, gefitinib, erlotinib, imatinib, sunitinib, abiraterona, lenalidomida, talidomida y everolimus. Estos debían ser prescritos por facultativos del Servicio de Oncología o Hematología del Hospital.

3.2. VARIABLES

Se recogieron variables sociodemográficas, clínicas, farmacoterapéuticas, analíticas, de seguridad y efectividad relacionadas con la farmacoterapia, nutricionales y humanísticas. Para su registro se elaboró una hoja de recogida de datos y una base de datos diseñada para tal efecto (Anexo 1).

3.2.1. Variables sociodemográficas y clínicas

- Edad: medida en el momento de inclusión en el estudio a partir de la fecha de nacimiento (variable cuantitativa continua)
- Sexo (variable categórica dicotómica)
- ECOG: valora el estado funcional puntuable de 0 a 4 (variable cualitativa ordinal)
- Entorno familiar: vive solo o con familiares (variable categórica dicotómica)
- Hábito tabáquico (variable categórica dicotómica)
- Diagnóstico
- Patologías concomitantes y comorbilidades (variables categóricas dicotómicas en función de su presencia en el paciente):
 - o Enfermedad cardiovascular
 - o Enfermedad renal
 - o Enfermedad hepática
 - o Alteración tiroidea
 - o Diabetes mellitus
 - o Hipercolesterolemia
 - o Hipertensión arterial
 - o Otras

3.2.2. Variables farmacoterapéuticas

- ANEQ:
 - o Principio activo (variable cualitativa nominal): abiraterona, dasatinib, erlotinib, everolimus, gefitinib, imatinib, lenalidomida, nilotinib, pazopanib sorafenib, sunitinib, talidomida
 - o Fecha de inicio del tratamiento (variable cualitativa discreta)
 - o Indicación (variable cualitativa nominal)
 - o Dosis (variable cuantitativa continua)
 - o Línea de tratamiento (variable cualitativa ordinal)
- Otros tratamientos crónicos (variable cualitativa nominal) y número de medicamentos (variable cuantitativa continua) que toma el paciente ya sea por prescripción médica, indicación farmacéutica o por automedicación.

3.2.3. Variables analíticas

- Parámetros bioquímicos y hematológicos (variables cuantitativas de valor continuo):
 - o Glucosa sérica (mg/dL)
 - o Creatinina sérica (mg/dL)
 - o Filtrado glomerular estimado (mL/min/1,73m²)
 - o Enzimas hepáticas: ALT, AST (U/L)
 - o Hemoglobina (g/dL)
 - o Recuento plaquetario (x10³/μL)
 - o Recuento de neutrófilos (x10³/μL)

3.2.4. Variables de seguridad y efectividad relacionadas con la farmacoterapia

3.2.4.1. Seguridad

- PRM detectados: Los posibles PRM se clasificaron según el panel de expertos en el artículo de Overhage et al⁹⁹ (Tabla 10) (variable cualitativa nominal y la significación clínica es una variable cualitativa ordinal).

Tabla 10. Tipos de PRM y su significación clínica.

TIPO DE PRM	SIGNIFICACIÓN CLÍNICA
Alergias documentadas a un fármaco	Serio
Clarificación de la orden médica	Menor
Error Dosis: dosis superior a la necesaria	Serio/Significativo
Error Dosis: dosis inferior a la necesaria	Significativo
Interacción: contraindicada la asociación	Serio
Interacción: clínicamente significativa que necesita seguimiento	Significativo
Intervalo posológico no apropiado	Significativo
Baja adherencia al tratamiento	Serio
Omisión de un medicamento en la orden médica	Significativo
Omisión de una medida preventiva para evitar reacción adversa	Significativo
Reacciones adversas relacionadas con precauciones o contraindicaciones	Serio
Administración incorrecta de medicamentos	Significativo

PRM: problemas relacionados con el medicamento

- Interacciones fármaco-fármaco: Se utilizó la clasificación de la FDA según la cual las interacciones se dividen en cinco categorías dependiendo del riesgo de la asociación: A, B, C, D, X (variable cualitativa ordinal).

- RNM: Los posibles RNM se agruparon según el Tercer Consenso de Granada⁶⁹. Estos RNM a su vez pueden ser de dos tipos: resultados negativos intrínsecos de la medicación (es decir efectos adversos) y los potenciales resultados negativos derivados de los problemas relacionados con los medicamentos.

- Efectos adversos: Clasificados en los siguientes:

- Cardiovasculares: tensión arterial mal controlada, edemas o signos de tromboembolismo
- Gastrointestinales: náuseas, vómitos y diarreas
- Cefalea
- Fatiga y disnea
- Alteración del apetito
- Reacciones cutáneas: rash y síndrome palmo-plantar

- Hematológicos: anemia, trombopenia y/o neutropenia
- Infecciones
- Otros: alteraciones hepáticas, renales, tiroideas, insomnio, alopecia, entre otros

Estos EA se clasificaron también en función de relación de su gravedad y de causalidad (variables cualitativas ordinales). Se dividieron en 5 categorías según la gravedad definida por el CTCAE vs. 4.0⁴⁶. La relación de causalidad entre el medicamento sospechoso y el acontecimiento adverso se estableció aplicando el algoritmo de Karl-Lasagna modificado (Tabla 11), que la clasifica en dudosa, posible, probable y definitiva¹⁵⁷.

Tabla 11. Algoritmo de Karl-Lasagna modificado¹⁵⁷.

ALGORITMO	SÍ	NO	SE DESCONOCE
1. ¿Existen evidencias previas o concluyentes sobre la reacción?	+1	0	0
2. ¿La RAM apareció después de administrar el medicamento sospechoso?	+2	-1	0
3. ¿La RAM mejoró al suspender el medicamento o al administrar un antagonista específico?	+1	0	0
4. ¿La RAM reapareció al readministrar el medicamento?	+2	-1	0
5. ¿Existen causas alternativas, diferentes del medicamento, que puedan explicar la RAM?	-1	+2	0
6. ¿Se presentó la RAM después de administrar un placebo?	-1	+1	0
7. ¿Se determinó la presencia del fármaco en sangre u otros líquidos biológicos en concentraciones tóxicas?	+1	0	0
8. ¿La RAM fue más intensa al aumentar la dosis o menos intensa al disminuir la dosis?	+1	0	0
9. ¿El paciente ha tenido reacciones similares al medicamento sospechoso o a medicamentos similares?	+1	0	0
10. ¿Se confirmó la RAM mediante alguna evidencia objetiva?	+1	0	0
PUNTUACIÓN TOTAL:			
DEFINITIVA: 9 (mayor o igual a), PROBABLE: 5-8, POSIBLE: 1-4, DUDOSA: 0			

RAM: reacción adversa a la medicación.

3.2.4.2. Efectividad

- **Adherencia:** Se midió mediante el registro de dispensaciones en la etapa pre y post-implantación del programa de SFT. Además, en la etapa intervención se evaluó también mediante unos cuestionarios validados para enfermedades crónicas: los cuestionarios Haynes-Sackett y Morisky-Green^{158,159}. Se consideró un paciente adherente cuando esta adherencia era superior o igual al 90%, adherencia predictiva de respuesta clínica en varios estudios y, por ello, se considera una variable de efectividad indirecta¹¹¹. Se midió en la segunda entrevista (tras el primer mes de tratamiento) y en la tercera (tras los seis primeros meses de tratamiento).

- **Registro de dispensaciones** (variable cuantitativa continua): Este método sirvió para valorar la adherencia en el grupo control e intervención. Se relacionó el número de formas farmacéuticas dispensadas y las previstas según el intervalo de tiempo transcurrido entre las dispensaciones en el periodo de estudio y la posología del tratamiento. El porcentaje de adherencia se calculó con el programa Prescriplant® Pacientes Externos mediante la siguiente fórmula:

$$\% \text{ adherencia} = \frac{\text{Unidades totales dispensadas}}{\text{Unidades totales previstas}} \times 100$$

- **Test Haynes-Sackett** (variable categórica dicotómica): Consiste en realizar al paciente la siguiente pregunta: “La mayoría de la gente tiene dificultad en tomar los comprimidos, ¿tiene usted dificultad en tomar los suyos?”
Si la respuesta es afirmativa se pregunta al paciente el número medio de comprimidos olvidados en un periodo de tiempo (por ejemplo, los últimos siete días o el último mes) y se determina el porcentaje con respecto al número de comprimidos indicado¹⁵⁹.
- **Test de Morisky-Green** (variable categórica dicotómica): Considera adherente a aquel paciente que responde de forma satisfactoria a las siguientes preguntas, entremezcladas de forma cordial durante una conversación sobre su enfermedad. El paciente no es adherente al tratamiento si contesta NO a una o más preguntas.

Tabla 12. Test de Morisky-Green¹⁵⁸.

PREGUNTAS	SÍ	NO
¿Se olvida alguna vez de tomar los medicamentos?		
¿Toma los medicamentos a la hora indicada?		
Cuando se encuentra bien, ¿deja alguna vez de tomarlos?		
Si alguna vez se siente mal, ¿deja de tomar la medicación?		

- Intervenciones: Se consideró intervención aquella propuesta de actuación sobre el tratamiento y/o sobre el paciente, encaminada a resolver un PRM o prevenir un resultado clínico negativo de la farmacoterapia. Las intervenciones se clasificaron en función del interlocutor final (médico o paciente) y según la clasificación de Sabater adaptada al paciente oncológico⁹³ (variable cualitativa nominal). También se midió el grado de aceptación (variable cuantitativa continua).

➤ **Intervenciones dirigidas al paciente:**

1. Asegurar la correcta administración de fármacos, en relación a las restricciones dietéticas.
2. Revisar e informar de la co-administración con otros fármacos o plantas medicinales.
3. Reforzar la educación sanitaria: información sobre hábitos de vida saludables y manejo de efectos adversos.
4. Atender a las consultas realizadas por el paciente: información oral y escrita sobre el tratamiento, sistemática de trabajo y funcionamiento de la Unidad de Pacientes Externos.
5. Modificar las aptitudes respecto al tratamiento (disminuir el incumplimiento voluntario y reforzar la importancia de la adherencia).

➤ **Intervenciones dirigidas al médico:**

6. Evaluar conjuntamente los pacientes con baja adherencia.
7. Modificar una pauta: frecuencia o dosis.
8. Evaluar conjuntamente los efectos adversos presentados en los pacientes.
9. Añadir, retirar o sustituir un medicamento según necesidad y/o para evitar duplicidades e interacciones farmacológicas significativas.
10. Aclarar una orden médica confusa o incompleta.

- Permanencia en tratamiento: el porcentaje de pacientes que al finalizar el sexto mes continuaban en tratamiento (variable cuantitativa continua).

3.2.5. Variables nutricionales

- a. Antropometría (variables cuantitativas continuas): peso, talla, índice de masa corporal, pliegue tricipital y circunferencia muscular del brazo.
- b. Test de valoración subjetiva global generada por el paciente (VSG-GP) (Anexo 2)¹⁵⁵: se valoró y se clasificó el estado nutricional así como la posibilidad de desnutrición del paciente en 3 categorías finales: A) bien nutridos, B) moderadamente desnutridos o con riesgo de desarrollar desnutrición y C) severamente desnutridos (variable cualitativa ordinal)¹⁵⁴.
- c. Fuerza muscular mediante dinamometría (variable cuantitativa continua).
- d. Valoración de la ingesta mediante recordatorio de 24 horas y cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos (Anexo 3) (variables cuantitativas continuas).
- e. Pérdida de peso 3 meses antes del inicio del tratamiento y en el periodo entre cada consulta nutricional (variables cuantitativas continuas).
- f. Valoración del apetito mediante la escala analógico visual siguiente (variable cuantitativa discreta):

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nada										Mucho

- g. Parámetros bioquímicos y hematológicos (variables cuantitativas continuas): glucosa, ácido úrico, ALT, AST, bilirrubina, gamma glutamil transpeptidasa, fosfatasa alcalina, lactato deshidrogenasa, amilasa pancreática, creatinina, urea, proteínas, albúmina, triglicéridos, colesterol, lipoproteínas de alta densidad, lipoproteínas de baja densidad, índice de aterogenicidad, sodio, potasio, cloruro, calcio, magnesio, fosfato, hierro, cobre, zinc, vitamina A, B12, D y E, folato, prealbúmina, ferritina, transferrina, TSH, T4 libre, hormona paratiroidea, Hb, hematocrito, volumen corpuscular medio, plaquetas y leucocitos.

3.2.6. Variables humanísticas

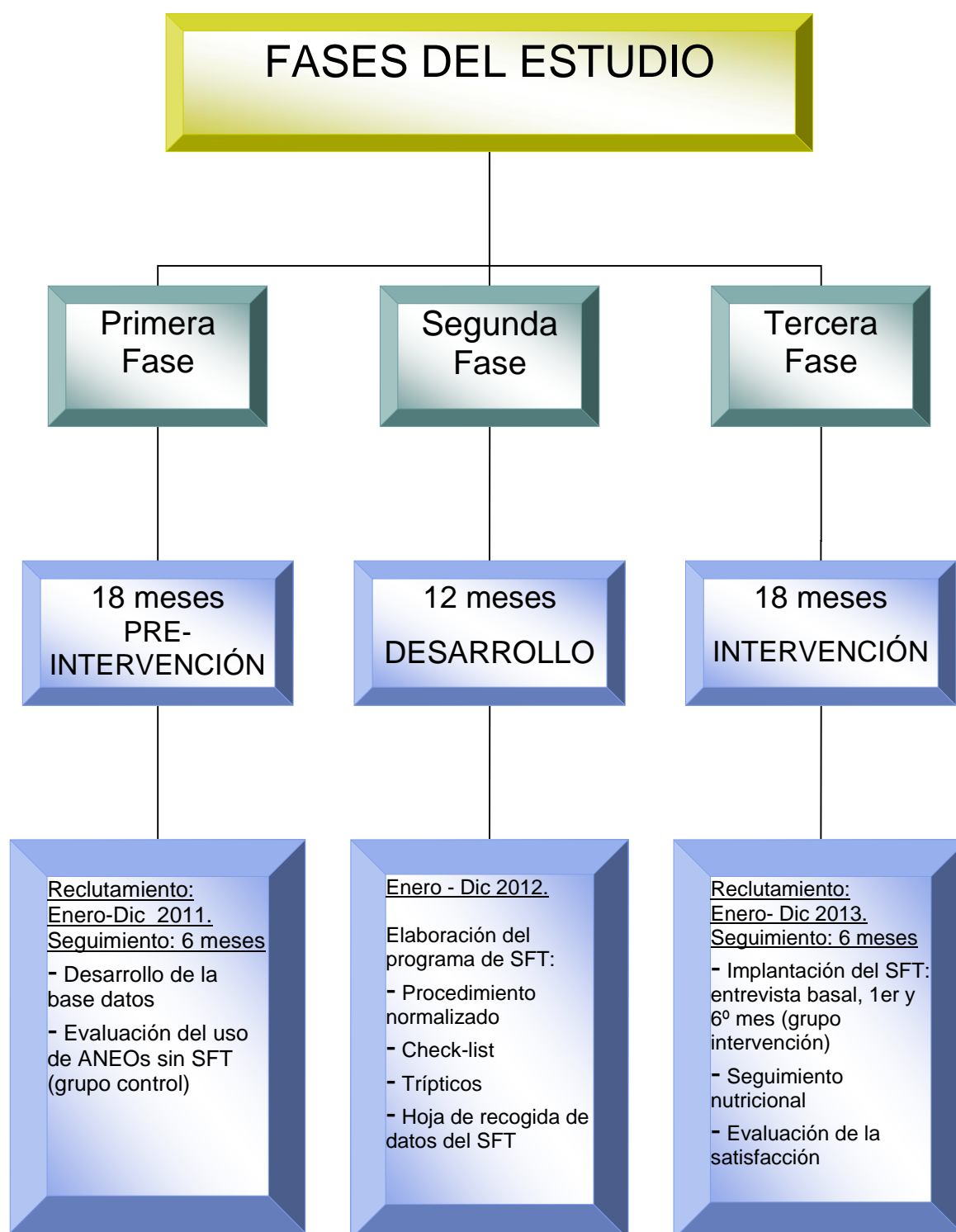
- Calidad de vida (variable cuantitativa discreta): Caracterización de la calidad de vida del paciente a través de las preguntas del cuestionario EORTC QLQ-30 que hacen referencia a la calidad de vida global del paciente puntuadas del 1 al 7¹⁴¹:

- “¿Cómo valoraría su salud general durante la semana pasada?”
- “¿Cómo valoraría su calidad de vida en general durante la semana pasada?”

Se realizó el EORTC QLQ-30 completo en todos los pacientes de seguimiento nutricional.

- Satisfacción con el SFT: Se realizó una encuesta de satisfacción de forma anónima a los pacientes del grupo intervención al finalizar el 6º mes de seguimiento. La encuesta constaba de 10 preguntas, cuestionario adaptado de la encuesta utilizada en la UPE (variable cuantitativa discreta).

3.3. ETAPAS DEL ESTUDIO



ANEO: antineoplásico oral; SFT: seguimiento farmacoterapéutico

Figura 5. Esquema del diseño del estudio.

3.3.1. Fase Pre-intervención

La información en la etapa pre-intervención se recogió de forma retrospectiva. En esta fase se realizaron las siguientes acciones:

1. Desarrollo de la base de datos para la recogida de variables
2. Identificación y selección de pacientes
3. Registro de variables en la base de datos

En esta fase se incluyeron todos los pacientes que iniciaron tratamiento con un antineoplásico oral dispensado desde la UPE entre enero y diciembre de 2011. Estos pacientes constituyeron el grupo control, ya que no se les realizó SFT. La identificación de los pacientes se realizó mediante el registro de dispensaciones obtenido a través del programa de prescripción electrónica Prescriplant® Pacientes Externos. Esta herramienta informática permite explotar el historial farmacoterapéutico del paciente y registra todas las dispensaciones de medicación.

Se recogieron las variables sociodemográficas, clínicas y farmacoterapéuticas a partir de la historia clínica, informes y analíticas del paciente en la intranet del hospital, bases de datos de medicamentos en las que se chequearon las interacciones (Lexi-comp®) y del programa de prescripción electrónica, utilizado también para el cálculo de la adherencia. Los efectos adversos se recogieron de los informes médicos de la intranet.

3.3.2. Desarrollo de un Programa de Seguimiento Farmacoterapéutico

El Programa integral de SFT del paciente en tratamiento con antineoplásicos orales fue desarrollado por un equipo de farmacéuticos clínicos con experiencia en oncología y hematología, atención farmacéutica y seguridad del medicamento. Este equipo elaboró distintos documentos y sistematizó el seguimiento farmacoterapéutico y la educación al paciente onco-hematológico. El desarrollo de este programa se realizó a lo largo del 2012 en las siguientes fases:

1. Desarrollo de un procedimiento normalizado para el posicionamiento y utilización de antineoplásicos orales dispensados desde la Unidad de Pacientes Externos. Se incluyeron las indicaciones de los antineoplásicos

- orales, ajustes de dosis, forma de administración, interacciones relevantes, reacciones adversas y precauciones (Anexo 4).
2. Desarrollo de una tabla, a partir de los datos y referencias del BC Cáncer, con los efectos adversos más comunes (>20%) y/o clínicamente relevantes de los AENOs y las recomendaciones en su prevención y manejo (Tabla 13).
 3. Desarrollo de procedimientos normalizados para sistematizar la información y educación al paciente y la formación del personal farmacéutico implicado. Se elaboró un check-list de apoyo a la entrevista clínica (Anexo 5).
 4. Elaboración de hojas informativas de los distintos ANEOs (Anexo 6).
 5. Sistematización y estructuración del SFT en 3 entrevistas que se harán a lo largo de los primeros seis meses de tratamiento.

Tabla 13. Efectos adversos más relevantes en el tratamiento con ANEOs y recomendaciones para su prevención y manejo.

EFFECTO ADVERSO	ANEO (Incidencia)	RECOMENDACIONES PARA SU PREVENCIÓN Y MANEJO ^{50,51}
Náuseas y vómitos	TODOS (Principalmente imatinib 55-68%, el resto 30% aproximadamente)	Comidas ligeras, 5-6 veces al día y evitar alimentos muy calientes. Permanecer en reposo al menos 60' tras comidas abundantes. Evitar olores fuertes. En caso de náuseas matutinas, comer alimentos secos y evitar bebidas gaseosas, tabaco y alcohol.
Diarreas	TODOS (Lenalidomida, pazopanib y erlotinib superan el 50%)	Ingerir abundantes líquidos (2L/día) en pequeños sorbos. Comida astringente. Seguir recomendación médica sobre el tratamiento con loperamida.
Hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia	Abiraterona (60-80%) Everolimus (20-77%)	Monitorizar.
Hiperglucemia	Everolimus (12-57%)	Monitorizar.
Hipertensión arterial	Sunitinib (40%) Pazopanib (40%) Abiraterona (10%)	Monitorización diaria de la tensión arterial. Se consideran fármacos de elección: los IECAs, ARA-II o los antagonistas del Calcio.
Aumento intervalo QT	Nilotinib (5%)	Monitorizar.
Reacciones cutáneas (reacción papulopustular, rash acneiforme...)	Erlotinib (75%) Gefitinib (45%) Nilotinib (30%) Sorafenib (40% síndrome mano-pie)	Evitar exposición prolongada al sol, usar crema protectora. Utilizar maquillaje hipoalergénico, geles de ducha y champús neutros, usar agua tibia y cremas hidratantes (sin alcohol).
Edema	Imatinib (50%) Dasatinib (50%)	Monitorizar.
Hipofosfatemia	Sorafenib (45%) Dasatinib (30-80%)	Monitorizar.
Anemia	Imatinib (40%) Everolimus (30%)	Monitorizar.
Alteraciones hematológicas	Lenalidomida (60% neutropenia) Talidomida (60% neutropenia)	Reforzar la importancia de las analíticas. Evitar AAS para analgesia (usar paracetamol).
Alteraciones hepáticas: Aumento de las transaminasas/ Hiperbilirrubinemia	Sunitinib (50%) Pazopanib (50%) Nilotinib (10%)	Monitorizar.
Aumento de la TSH	Sunitinib (60%) Pazopanib (30%)	Monitorizar.
Eventos trombóticos	Lenalidomida (5%) Talidomida (5%)	Profilaxis con AAS (100mg/24h). Acudir al médico en caso de dolor torácico, edema y dificultad respiratoria.
Infecciones	Erlotinib (20%)	Acudir a urgencias si presenta fiebre de 38°C y escalofríos o tiritonas o malestar general. Emplear cepillos de dientes suaves.

IECA: Inhibidor del enzima convertidor de angiotensina; ARA-II: antagonista del receptor de la angiotensina II; AAS: Ácido acetil salicílico; TSH: Hormona estimulante de la tiroides.

Etapas

En primer lugar, se realizó una búsqueda bibliográfica. Para ello, se utilizaron bases de datos primarias, Medline® y Embase®, en las que se combinaron los siguientes términos (“Adherence”, “Convenience”, “Oral antineoplastic”, “Oral Chemotherapy”, “Outpatient”, “Pharmaceutical care”, “Quality of life”, “Side effects”). Adicionalmente, se analizó la información disponible en las fuentes de información secundarias: Thompson Micromedex®, Lexi-comp®, BC Cancer®; así como en las fichas técnicas de cada medicamento. Posteriormente, con los resultados de la búsqueda bibliográfica, se elaboró el procedimiento de utilización de ANEOS con la información relevante de cada uno y estructurado en los siguientes puntos: indicación, posicionamiento según los protocolos del centro, posología, ajustes de dosis, forma de administración, interacciones relevantes, reacciones adversas más frecuentes, precauciones y manipulación adecuada de la medicación. El objetivo de este procedimiento fue que sirviera de apoyo e información al farmacéutico en los procesos de validación y dispensación de los ANEOs. Este procedimiento se completó con una tabla específica de efectos adversos (prevención y manejo).

En segundo lugar, se elaboraron un checklist de atención farmacéutica y hojas informativas de los ANEOs. El check-list sirvió de guía en la entrevista clínica para estructurarla y no olvidar los puntos que debían ser tratados en la misma con el paciente. Las hojas de cada medicamento se realizaron utilizando como formato base los trípticos del Grupo Español para el Apoyo de la Farmacia Oncológica (GEDEFO)¹⁶⁰. La información consistía en fichas de información de cada uno de los ANEOs que incluyeron los siguientes datos:

- ¿Qué es y para qué se utiliza?
- ¿Cómo tomarlo?
- ¿Qué hacer si se olvida una dosis?
- ¿Cómo conservar los medicamentos?
- Efectos adversos más frecuentes
- Recomendaciones y consejos generales
- Plano horario
- Contacto (nombre del farmacéutico y teléfono de la Unidad de Pacientes Externos del Servicio de Farmacia)

Por último, se definió el SFT del paciente necesario a lo largo de seis meses mediante tres entrevistas clínicas, realizadas en el momento de iniciar un tratamiento, tras un

mes y seis meses, que permitían la educación sanitaria del paciente en diferentes momentos.

3.3.3. Fase intervención

En esta fase se incluyeron todos los pacientes que desde enero a diciembre 2013 iniciaron tratamiento con un nuevo antineoplásico oral dispensado desde la UPE (grupo intervención). Se realizaron las siguientes acciones:

1. Identificación y reclutamiento de pacientes
2. Entrevista clínica al paciente
3. Seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes y registro de las variables
4. Seguimiento nutricional
5. Encuesta de satisfacción

La identificación de los pacientes se realizó en la Unidad de Pacientes Externos mediante el sistema de prescripción-validación electrónica. El farmacéutico en el momento de la validación comprobaba si el paciente cumplía los criterios de inclusión, y, en caso positivo, le atendía en la consulta de atención farmacéutica en el momento de la dispensación para iniciar el SFT siguiendo el método Dáder⁹⁸. Tras la consulta basal, el farmacéutico dejaba una alerta en la prescripción electrónica para llevar a cabo las siguientes entrevistas (tras el primer y sexto mes de tratamiento) en el momento que el paciente viniera a recoger su medicación. La dispensación de la medicación se realizó de forma mensual. Las entrevistas de SFT fueron registradas en el propio programa de prescripción electrónica. De este modo, quedaba la comunicación entre profesionales farmacéuticos sistematizada y la información disponible para todos ellos.

En el periodo de intervención, se recogieron las mismas variables que en el periodo pre-intervención, y además, las intervenciones farmacéuticas, la adherencia según los tres métodos, las variables nutricionales y las variables humanísticas. Estos datos fueron obtenidos durante las entrevistas del SFT, la historia clínica, informes médicos y analíticas de la intranet del hospital, bases de datos de medicamentos (Lexi-comp[®]), las consultas nutricionales y el programa de prescripción electrónica (Prescriplant[®]).

Se utilizó una hoja de recogida de datos (Anexo 1) por paciente, en la que se registró toda la información relativa a las 3 entrevistas realizadas.

1. Inicio del tratamiento (1ª entrevista).

La primera entrevista se realizó en todos los pacientes que iniciaron tratamiento con un nuevo ANEO con el objetivo de identificar posibles PRM. Se instruía al paciente sobre la correcta administración y conservación de los medicamentos, precauciones de uso y posibles efectos adversos y cómo manejarlos. Se registraron todos los medicamentos que tomaba el paciente para analizar las posibles interacciones mediante Lexi-comp®. También se analizaron los conocimientos, actitudes, hábitos de comportamiento y calidad de vida del paciente. Al paciente se le entregó la correspondiente hoja informativa del medicamento, donde además se especificaban los teléfonos de la UPE para que pudiera consultar cualquier duda al farmacéutico.

2. Tras el primer mes del tratamiento (2ª entrevista).

Se registraron los efectos adversos experimentados por el paciente, se calculó y reforzó la adherencia. En caso de presencia de efectos adversos se entregó al paciente un tríptico correspondiente al manejo del efecto adverso experimentado. Se revisaron los parámetros analíticos para determinar la necesidad de un ajuste posológico. Si se había realizado alguna intervención en la primera entrevista se le preguntó al paciente el resultado de la misma. Si se consideró necesario se realizaron nuevas intervenciones. Se registraron de nuevo cambios en la medicación concomitante, PRM, RNM y calidad de vida.

3. Tras seis meses de tratamiento (3ª entrevista). Se valoró la adherencia del paciente al tratamiento, se reforzó en caso necesario y se detectaron los efectos adversos aparecidos a medio-largo plazo. Se revisaron de nuevo los parámetros analíticos para determinar la necesidad de un ajuste posológico. Si se había realizado alguna intervención en la segunda entrevista se le preguntó al paciente el resultado de la misma. Se registraron de nuevo cambios en la medicación concomitante, PRM, RNM y calidad de vida. Si era necesario se realizaron nuevas intervenciones.

Por último, se realizó la encuesta de satisfacción con el servicio de SFT ofertado. Esta encuesta fue rellenada de forma anónima y depositada en un buzón para tal efecto.

En todas las entrevistas, el farmacéutico se aseguró de que el paciente comprendía la información proporcionada y reforzó aquellos aspectos necesarios.

Durante la entrevista de inicio del tratamiento, se ofreció el seguimiento nutricional para conocer la repercusión del uso de los inhibidores tirosin kinasa (dasatinib, nilotinib, sorafenib, pazopanib, gefitinib, imatinib, sunitinib) en los parámetros nutricionales. La Unidad de Nutrición Clínica contactó con los pacientes y realizó una consulta nutricional basal, al primer, tercer y sexto mes. Se les realizó una valoración del estado nutricional mediante un test de valoración subjetiva global, medidas antropométricas, fuerza muscular, encuesta dietética de 24 horas, cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos y escala analógico visual del apetito. Se realizó una determinación de los niveles sanguíneos de proteínas viscerales y micronutrientes. Se determinó la calidad de vida en todas las consultas mediante el cuestionario EORTC QLQ-30 completo.

3.4. EXPLOTACIÓN Y ANÁLISIS DE LOS DATOS

La evaluación del impacto del programa de seguimiento farmacoterapéutico se realizó comparando los resultados obtenidos en los pacientes del grupo control con los del grupo intervención tras 6 meses de seguimiento en ambas cohortes de pacientes. Para comprobar si se habían conseguido los objetivos planteados, se compararon tanto las variables basales como las variables resultado entre ambos grupos. En cuanto a la calidad de vida y la satisfacción de los pacientes con seguimiento farmacoterapéutico recibido, se realizó una evaluación descriptiva en el grupo intervención.

Con el fin de poder descartar el tipo de tumor y los mecanismos de acción de los antineoplásicos orales como factores de confusión y aumentar la potencia estadística del estudio, se agruparon los ANEOs en función de su mecanismo de acción en los siguientes grupos:

- i. Inhibidores tirosin kinasa del EGFR: Erlotinib y Gefitinib (tratamiento para el cáncer de pulmón)

- ii. Inhibidores de Raf Kinasa: Sunitinib y Pazopanib (tratamiento para el cáncer renal)
- iii. Inhibidores de Raf Kinasa: Sorafenib (tratamiento del cáncer hepático), separado por su distinto perfil de EA y toma de la medicación dos veces al día.
- iv. Inhibidores mTor: Everolimus (tratamiento para el cáncer renal)
- v. Inhibidores BCR-ABL: Imatinib, Dasatinib y Nilotinib (tratamiento de la LMC y GIST)
- vi. Agentes inmunomoduladores: Talidomida y Lenalidomida (tratamiento para el mieloma múltiple)
- vii. Inhibidores de andrógenos: Abiraterona (tratamiento del cáncer de próstata)

Los resultados de las variables continuas se presentaron mediante su media y desviación típica. Para las variables categóricas, los resultados se presentaron por sus frecuencias y porcentajes. El análisis de normalidad se estudió con la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

En la comparación de variables numéricas, se utilizó la prueba t de Student o la prueba de Mann-Whitney utilizando las más adecuadas en cada caso en función de la normalidad de los datos y del número total de pacientes de cada grupo. La asociación entre variables cualitativas se estudió mediante la prueba chi-cuadrado de Pearson o exacta de Fisher. Se calcularon las correspondientes medidas de asociación y riesgo con sus intervalos de confianza. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 18.0. Se consideraron como estadísticamente significativos aquellos resultados con una $p < 0,05$.

3.5. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio es un proyecto de mejora asistencial basado en evidencias científicas y organizativas que hasta ahora no se habían llevado en nuestro hospital de manera sistematizada en este tipo de pacientes. Se ha realizado en el marco de la práctica clínica habitual por lo que no ha presentado ningún tipo de interferencia con los hábitos de prescripción del oncólogo/hematólogo. Además, la atención a estos

pacientes se realizó cuando acudían a recoger su medicación, por lo que no supuso visitas adicionales para ellos. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación Clínica del HGUGM.

La obtención, procesamiento y análisis de los datos se ha llevado a cabo según la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal.

4. RESULTADOS

4.1. CARACTERÍSTICAS BASALES

4.1.1. Descripción de la muestra de pacientes

En el periodo de estudio (fase pre-intervención: año 2011 y fase intervención: año 2013), se inició tratamiento con antineoplásicos orales en 283 pacientes en la Unidad de Pacientes Externos del Servicio de Farmacia. 131 pacientes que no habían recibido AF fueron asignados al grupo control de los cuales se excluyeron 16 pacientes ya que al revisar su historia clínica habían solicitado consulta con el farmacéutico en los seis primeros meses de tratamiento. En el periodo de intervención, iniciaron tratamiento 152 pacientes y se excluyeron a 18 pacientes ya que no aceptaron el seguimiento por parte de un farmacéutico. Por consiguiente, se incluyeron un total de 249 pacientes y hubo un 12,0% (12,2% en el grupo control y 11,8% en el grupo intervención) de pacientes excluidos. De los pacientes incluidos, 77 (67%) en el grupo control y 60 pacientes (45%) en el grupo intervención, es decir, un 55% de la población de estudio, no continuaron en tratamiento al sexto mes (Figura 6).

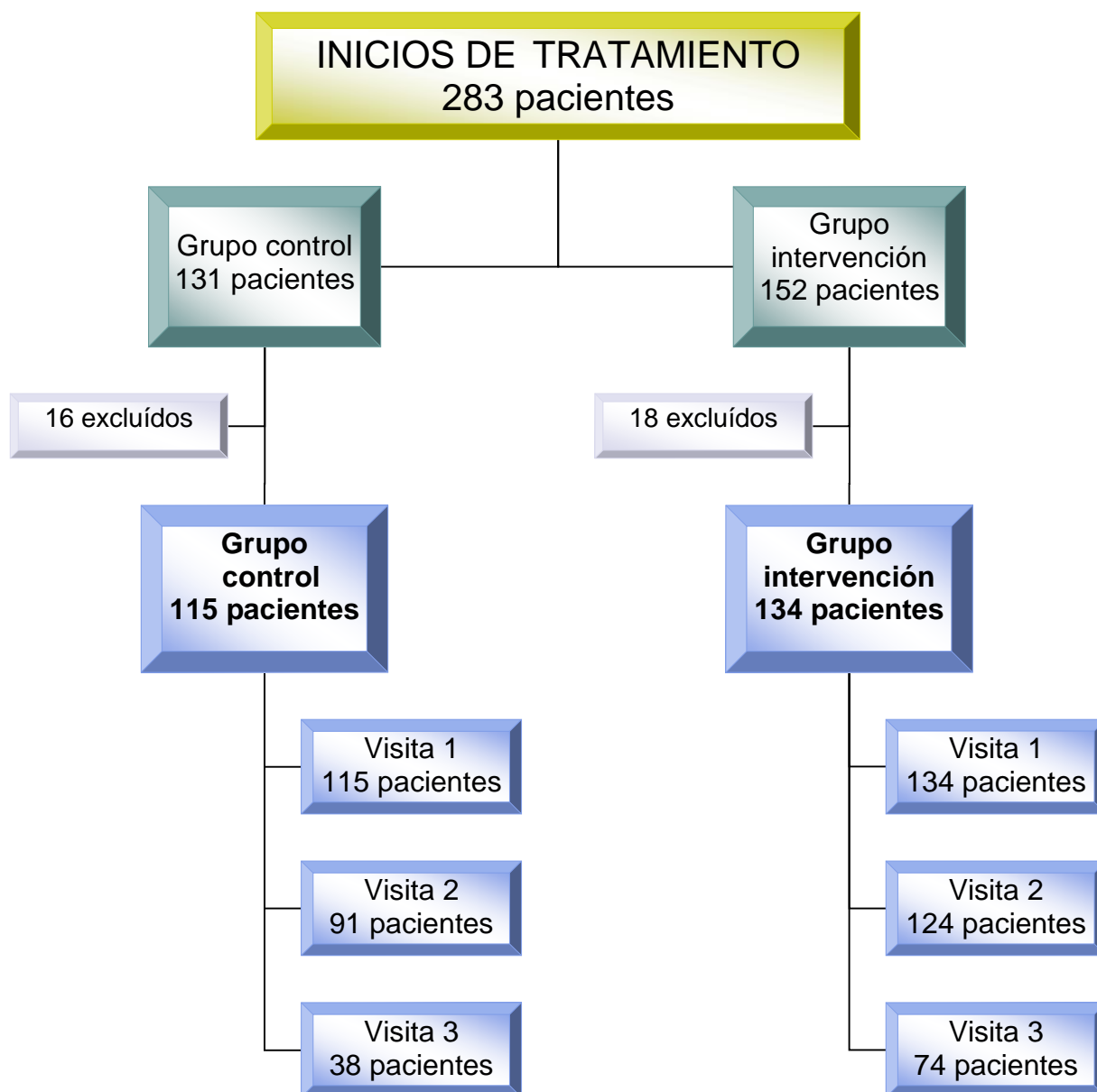


Figura 6. Descripción y evolución de los pacientes del estudio.

4.1.2. Variables sociodemográficas y clínicas

Se incluyeron en el estudio un total de 249 pacientes, de los cuales, el 37% fueron mujeres y el 63% hombres. El grupo control constó de 115 pacientes (42 mujeres y 73 hombres) con una edad media de 63,9 años (DE=15,1). El grupo intervención constó de un total de 134 pacientes (49 mujeres y 85 hombres) con una edad media de 68,5 años (DE=12,8).

Las características demográficas y clínicas de ambos grupos se describen en la Tabla 14. La mayoría de los pacientes presentaban un buen estado funcional, con un ECOG de 0 (43%) o 1 (39%). En este caso, las diferencias entre los grupos fueron significativas ($p=0,001$), siendo mejor el estado funcional de los pacientes en el grupo intervención. La mayoría de los pacientes vivían acompañados, no fumaban en el momento de la inclusión y presentaban otras comorbilidades. El diagnóstico más prevalente fue el cáncer de pulmón no microcítico (26%). Si analizamos por grupos, el cáncer de pulmón fue el tipo de tumor más frecuente en el grupo control mientras que en el grupo intervención fue el cáncer renal.

Entre el grupo control e intervención, no se obtuvieron diferencias en cuanto a sexo, entorno familiar, hábito tabáquico y comorbilidades. Se encontraron diferencias significativas en el ECOG y en el diagnóstico, según la prueba de chi cuadrado, y en la edad, según la prueba de Levene.

Tabla 14. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes.

CARACTERÍSTICAS		CONTROL Nº pacientes (%)	INTERVENCIÓN Nº pacientes (%)	TOTAL Nº pacientes (%)
Sexo	Mujer	42 (36,5%)	49 (36,6%)	91 (36,5%)
	Hombre	73 (63,5%)	85 (63,4%)	158 (63,5%)
ECOG*	0	16 (19,5%)	74 (55,6%)*	90 (43,3%)
	1	40 (48,8%)	45 (33,6%)	85 (38,6%)
	2	19 (23,2%)	15 (10,8%)	34 (14,9%)
	3	7 (8,5%)	0 (0%)	7 (3,2%)
Entorno familiar	Vive solo	9 (21,4%)	17 (12,6%)	26 (14,9%)
	Vive acompañado	33 (78,6%)	117 (87,4%)	150 (85,1%)
Fumador	Sí	22 (27,8%)	16 (11,6%)	38 (18,0%)
	No	57 (72,2%)	118 (88,4%)	175 (82,0%)
Tipo de tumor*	Cáncer renal	9 (7,8%)	27 (20,1%)*	36 (14,1%)
	Cáncer hepático	15 (13,0%)	12 (9,0%)	27 (10,8%)
	GIST	8 (7,0%)	11 (8,2%)	19 (7,6%)
	Mieloma múltiple	15 (13,0%)	24 (17,9%)	39 (15,7%)
	LMC	7 (6,1%)	6 (4,5%)	13 (5,2%)
	Cáncer pulmón	46 (40,4%)	18 (13,4%)*	64 (25,7%)
	Cáncer de próstata	0 (0%)	26 (19,4%)*	26 (10,4%)
	Tumor del páncreas	10 (8,7%)	4 (3,0%)	14 (5,6%)
	Otros	5 (4,0%)	6 (4,5%)	11 (4,9%)
Comor-bilidad	No	13 (11,4%)	18 (13,4%)	31 (12,5%)
	Sí	101 (88,6%)	116 (86,6%)	217 (87,5%)
	Cardiaca	41 (36,0%)	37 (27,6%)	78 (31,5%)
	Renal	21 (18,4%)	33 (24,6%)	54 (21,8%)
	Hepática	12 (10,5%)	21 (15,7%)	33 (13,3%)
	Hiperglucemia	17 (14,9%)	24 (17,9%)	41 (16,5%)
	Hipocalcemia	13 (11,4%)	8 (6,0%)	21 (8,5%)
	Hipercolesterolemia	23 (20,2%)	22 (16,4%)	45 (18,1%)
	Hipertensión	54 (47,4%)	50 (37,3%)	104 (41,9%)
	Otras	46 (40,4%)	56 (41,8%)	102 (41,1%)

GIST: Tumores del estroma gastrointestinal; LMC: Leucemia Mieloide Crónica

*Diferencias significativas entre el grupo control e intervención ($p < 0,05$)

4.1.3. Variables farmacoterapéuticas

En la Tabla 15, se exponen los fármacos utilizados y las líneas de tratamiento oncológico. El medicamento más prescrito fue el erlotinib (19%) y supuso prácticamente la mitad de las prescripciones del grupo control. El segundo fármaco fue la lenalidomina (14%), seguido por el sorafenib (13%). El 39% de los pacientes recibieron el ANEO como primera línea de tratamiento. Se compararon los grupos y no se encontraron diferencias en cuanto a línea de tratamiento. Se hallaron diferencias significativas en los citostáticos según la prueba de chi cuadrado. La mediana del número de medicamentos que tomaban los pacientes en el momento de su inclusión en el estudio era de 5 (5 en el grupo control y 4 en el grupo intervención, $p > 0,05$).

Tabla 15. Características del tratamiento oncológico de los pacientes.

CARACTERÍSTICAS		GRUPO CONTROL Nº pacientes (%)	GRUPO INTERVENCIÓN Nº pacientes (%)	TOTAL Nº pacientes (%)
Citostático*	Abiraterona	0 (0,0%)	26 (20,1%)*	26 (10,9%)
	Dasatinib	0 (0,0%)	4 (3,0%)	4 (1,6%)
	Erlotinib	48 (41,2%)	1 (0,7%)*	49 (19,4%)
	Everolimus	1 (0,9%)	9 (6,7%)*	10 (4,0%)
	Gefitinib	2 (1,8%)	15 (11,2%)*	17 (6,9%)
	Imatinib	13 (11,4%)	11 (8,2%)	24 (9,7%)
	Lenalidomida	14 (12,2%)	21 (15,7%)	35 (14,1%)
	Nilotinib	2 (1,8%)	2 (1,5%)	4 (1,6%)
	Pazopanib	1 (0,9%)	10 (7,5%)*	11 (4,4%)
	Sorafenib	18 (15,8%)	15 (11,2%)	33 (13,3%)
	Sunitinib	12 (10,5%)	14 (9,7%)	26 (10,1%)
	Talidomida	4 (3,5%)	6 (4,5%)	10 (4,0%)
Línea de tratamiento	1	44 (38,3%)	53 (39,6%)	97 (39,0%)
	2	35 (30,4%)	48 (35,8%)	83 (33,3%)
	3	29 (25,2%)	21 (15,7%)	50 (20,1%)
	4	6 (5,2%)	9 (6,7%)	15 (6,0%)
	5	1 (0,9%)	3 (2,2%)	4 (1,6%)

*Diferencias significativas entre el grupo control e intervención ($p < 0,05$)

4.1.4. Variables analíticas

En cuanto a los parámetros analíticos, el 28,4% de los pacientes presentaban insuficiencia renal (aclaramiento menor a 60 mL/min/1,73m²). Su aclaramiento medio fue de 42 mL/min/1,73m² (DE=13). En la Tabla 16, se expone la evolución global de las variables analíticas a lo largo del seguimiento. Todos los valores se mantuvieron en rango y relativamente constantes. Se produjo un descenso estadísticamente significativo en las plaquetas y calcio en el primer mes y, en plaquetas y neutrófilos en el sexto respecto a los valores basales.

Tabla 16. Evolución de los valores analíticos a lo largo del seguimiento.

	BASAL	1er MES		6º MES		
VARIABLES	Media (Desv. típ.)	Media (Desv. típ.)	p 1er mes vs basal	Media (Desv. típ.)	p 6º mes vs 1er mes	p 6º mes vs basal
Cr (mg/dL)	1,1 (0,6)	1,0 (0,5)	0,47	1,1 (0,6)	0,40	0,96
FG (mL/min/ 1,73m ²)	55 (12,2)	57 (11,2)	0,07	55 (13,1)	0,82	0,55
ALT (U/L)	31 (36,6)	29 (28,0)	0,55	33 (29,2)	0,27	0,17
AST (U/L)	32 (44,5)	30 (24,1)	0,05	34 (34,4)	0,19	0,02
Glucosa (mg/dL)	108 (33,8)	106 (32,5)	0,56	105 (35,6)	0,59	0,34
Calcio (mg/dL)	9,1 (0,7)	9,0 (0,6)	0,01	9,1 (0,6)	0,02	0,85
Hb (g/dl)	12,2 (1,8)	12,6 (1,8)	0,08	12,9 (1,6)	0,22	0,05
Plaquetas (x10 ³ /μL)	240 (239,2)	202 (102,5)	0,01	188 (93,2)	0,27	0,00
Neutrófilos (x10 ³ /μL)	4,9 (4,6)	4,0 (2,4)	0,22	3,5 (2,0)	0,50	0,02

Desv.típ: desviación típica; Cr: creatinina; FG: Filtrado glomerular; ALT: alanina aminotransferasa; AST: Aspartato aminotransferasa; Hb: hemoglobina

En la Tabla 17, se presentan los resultados de las analíticas del grupo control e intervención y las diferencias entre ambos. En las analíticas basales se encontraron diferencias significativas en los niveles de AST, calcio, plaquetas y neutrófilos que se

mantuvieron significativas en la consulta del primer mes, a excepción del calcio. Aunque, estas diferencias no fueron significativas en el sexto mes. Los neutrófilos y plaquetas tuvieron valores inferiores en el grupo intervención respecto al grupo control a lo largo de todo el seguimiento.

Tabla 17. Valores analíticos del grupo control e intervención a lo largo del seguimiento.

		BASAL		1er MES		6º MES	
VARIABLE	GRUPO	Media (Desv. típ.)	p	Media (Desv. típ.)	p	Media (Desv. típ.)	p
Cr (mg/dL)	Control	1,0 (0,5)	0,11	1,1(0,6)	0,65	1,1 (0,6)	0,44
	Interven- ción	1,1 (0,7)		1,0 (0,5)		1,01 (0,6)	
FG (mL/min/ 1,73m ²)	Control	56 (11,4)	0,18	55 (11,9)	0,91	56 (12,0)	0,16
	Interven- ción	54 (12,9)		58 (14,8)		55 (13,6)	
ALT (U/L)	Control	34 (43,6)	0,40	29,5 (22,1)	0,15	32 (22,3)	0,82
	Interven- ción	28 (29,2)		29 (31,9)		34 (32,3)	
AST (U/L)	Control	38 (61,1)	0,06	33 (22,1)	0,00	34 (21,5)	0,13
	Interven- ción	26 (20,6)		27 (25,3)		34 (39,4)	
Glucosa (mg/dL)	Control	107 (33,9)	0,27	102 (32,1)	0,07	94 (14,9)	0,04
	Interven- ción	110 (33,7)		109 (32,6)		111 (41,4)	
Calcio (mg/dL)	Control	8,9 (0,9)	0,01	8,9 (0,8)	0,06	8,9 (0,4)	0,07
	Interven- ción	9,2 (0,5)		9,1 (0,5)		9,1 (0,7)	
Hb (g/dL)	Control	12,2 (1,8)	0,65	12,6 (1,9)	0,56	13,4 (1,5)	0,08
	Interven- ción	12,2 (1,9)		12,5 (1,8)		12,7 (1,6)	
Plaquetas (x10 ³ /μL)	Control	276 (328,8)	0,06	230 (123,6)	0,01	200 (124,4)	0,68
	Interven- ción	207 (98,4)		181 (77,6)		183 (73,0)	
Neutrófilos (x10 ³ /μL)	Control	5,7 (4,4)	0,00	4,7 (2,7)	0,00	3,8 (1,8)	0,14
	Interven- ción	4,3 (4,7)		3,5 (2,0)		3,4 (2,1)	

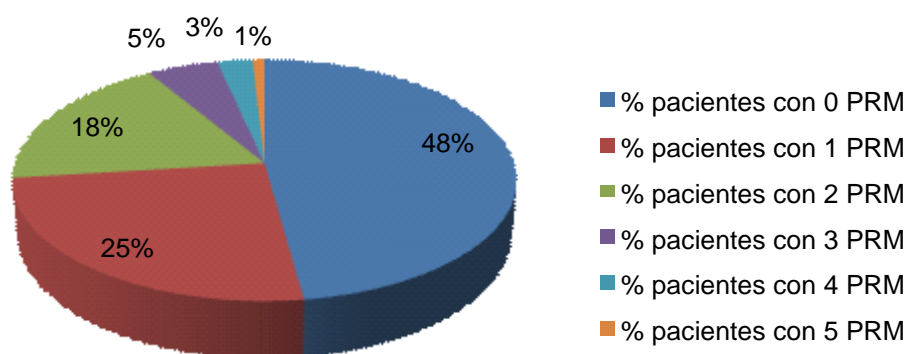
Desv.tip: desviación típica; Cr: creatinina; FG: Filtrado glomerular; ALT: alanina aminotransferasa; AST: Aspartato aminotransferasa; Hb: hemoglobina

4.2. SEGURIDAD Y EFECTIVIDAD RELACIONADAS CON LA FARMACOTERAPIA

4.2.1. Problemas relacionados con los medicamentos

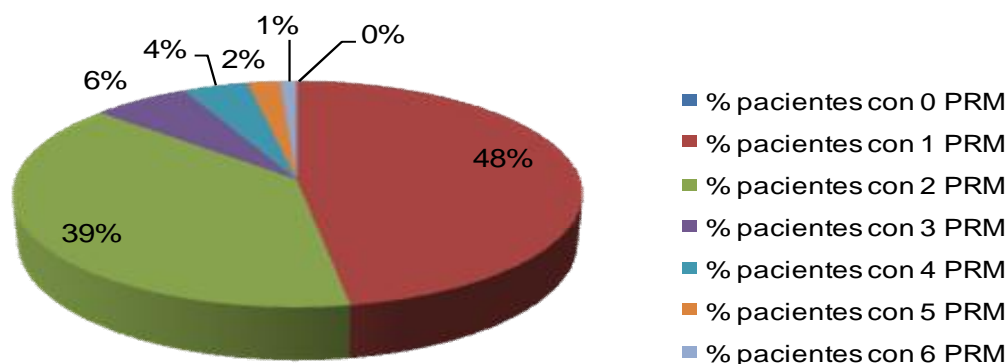
4.2.1.1. Análisis de los pacientes con PRM

En total, en 155 pacientes se identificó algún PRM, 60 en el grupo control (52,2%) y 95 en el grupo intervención (70,9%), siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p= 0,002$). En los gráficos 1 y 2 se muestra la distribución de la población de estudio, del grupo control e intervención respectivamente, en función de número de PRM detectados por paciente.



PRM: problemas relacionados con los medicamentos

Gráfico 1. Distribución de pacientes en el grupo control en función del número de PRM detectados.



PRM: problemas relacionados con los medicamentos

Gráfico 2. Distribución de pacientes en el grupo intervención en función del número de PRM detectados.

Se analizó el número de pacientes con PRM a lo largo del seguimiento, encontrándose que la mayoría de pacientes presentaron los PRM en la visita inicial y estos disminuyeron durante el seguimiento (Gráfico 3). Se realizó un análisis multivariante para ver la asociación de los pacientes con PRM con la edad, el ECOG y número de fármacos concomitantes, encontrando diferencias significativas en la edad ($p=0,004$) y en el número de fármacos concomitantes ($p<0,001$). A mayor edad y mayor número de fármacos concomitantes, mayor número de pacientes con PRM. No se encontraron diferencias significativas en el ECOG ($p=0,351$).

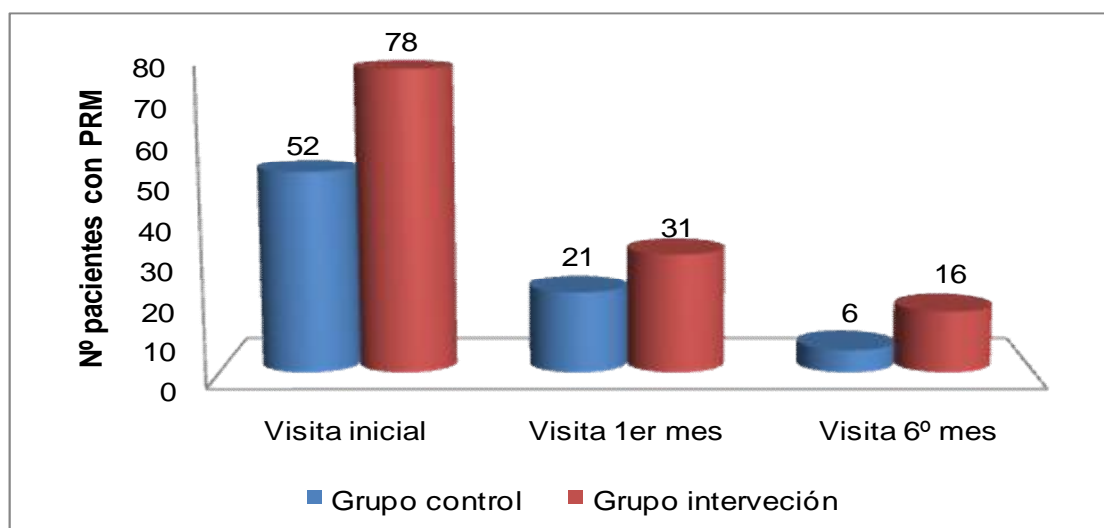


Gráfico 3. Distribución de pacientes con al menos un PRM en las distintas visitas del seguimiento.

En la distribución de pacientes con PRM presentada en la Tabla 18, hubo diferencias significativas entre el grupo control e intervención en la consulta basal ($p < 0,001$) y tras un mes de tratamiento ($p = 0,012$). Destacó el elevado número de pacientes con interacciones tanto en el grupo control como en el grupo intervención. En el grupo intervención, destacó también el número de pacientes con el PRM administración incorrecta de medicamentos ($n = 30$) seguido de los errores de dosis ($n = 18$). En el grupo control, se obtuvo un mayor número pacientes con interacciones contraindicadas ($n = 21$) y de reacciones adversas relacionadas con precauciones del antineoplásico ($n = 11$).

Tabla 18. Distribución de pacientes con al menos un PRM en las visitas del seguimiento, clasificados en función del tipo de PRM.

TIPO DE PRM	VISITA INICIAL Nº Pacientes (%)		VISITA 1ER MES Nº Pacientes (%)		VISITA 6º MES Nº Pacientes (%)	
	Control	Inter- vención	Control	Inter- vención	Control	Inter- vención
Alergias documentadas a un fármaco	1 1,9%	1 1,3%	0 0,0%	1 3,2%	0 0,0%	1 6,3%
Clarificación de la OM	0 0,0%	6 7,6%	0 0,0%	8 25,9%	0 0,0%	3 18,8%
Error Dosis: dosis superior a la necesaria	3 5,7%	8 10,2%	3 14,3%	5 16,1%	1 16,7%	2 12,6%
Error Dosis: dosis inferior a la necesaria	5 9,4%	3 3,8%	1 4,8%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%
Interacción: contraindicada la asociación	21 39,6%	6 7,6%	0 0,0%	1 3,2%	0 0,0%	0 0,0%
Interacción: clínicamente significativa que necesita seguimiento	35 66,0%	48 60,8%	9 42,9%	8 25,8%	1 16,7%	3 18,8%
Intervalo posológico no apropiado	1 1,9%	1 1,3%	0 0,0%	1 3,2%	0 0,0%	0 0,0%
Baja adherencia al tratamiento	0 0,0%	0 0,0%	1 4,8%	6 19,4%	1 16,7%	0 0,0%
Omisión de un medicamento en la OM	0 0,0%	3 3,8%	0 0,0%	1 3,2%	0 0,0%	1 6,3%
Omisión de una medida preventiva para evitar reacción adversa	0 0,0%	0 0,0%	1 4,8%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%
Reacción adversa relacionadas con precauciones o contraindicaciones	0 0,0%	0 0,0%	8 38,1%	2 6,5%	3 50,0%	1 6,3%
Administración incorrecta de medicamentos	0 0,0%	21 26,6%	0 0,0%	2 6,5%	0 0,0%	7 43,8%
TOTAL	52 100%	78 100%	21 100%	31 100%	6 100%	16 100%

OM: orden médica

Se analizó la distribución de pacientes con PRM en las distintas visitas a lo largo del seguimiento, clasificados en subgrupos de citostáticos (Tabla 19). El mayor número de

pacientes con PRM en la visita inicial fue en el grupo Erlotinib + gefitinib con 38 pacientes y dasatinib + nilotinib + imatinib con 20. Tras un mes, se detectaron 13 pacientes con PRM tanto en el grupo de erlotinib + gefitinib como en el grupo de talidomida + lenalidomida, grupos con el mayor número de pacientes con PRM en ese momento.

Tabla 19. Distribución de pacientes con al menos un PRM en las visitas del seguimiento clasificados en los subgrupos de ANEOs.

GRUPOS DE ANTINEOPLÁSICOS ORALES	Nº DE PACIENTES CON PRM		
	VISITA BASAL	VISITA 1er MES	VISITA 6ºMES
ABIRATERONA	16	3	3
DASATINIB + NILOTINIB + IMATINIB	20	5	5
ERLOTINIB + GEFITINIB	38	13	4
TALIDOMIDA + LENALIDOMIDA	18	13	4
SUNITINIB + PAZOPANIB	18	7	1
SORAFENIB	17	9	4
EVEROLIMUS	3	2	1

PRM: Problemas relacionados con los medicamentos

Posteriormente, se clasificó a los pacientes por tipo de PRM y antineoplásico oral prescrito (Tabla 20). Se encontraron diferencias significativas entre los grupos de ANEOs ($p < 0,001$). El erlotinib + gefitinib fue el grupo con mayores interacciones contraindicadas y clínicamente relevantes. Las interacciones fueron el PRM predominante en todos los grupos, a excepción del grupo de la talidomida + lenalidomida donde hubo más pacientes con errores de dosis que con interacciones.

Tabla 20. Distribución de pacientes con al menos un PRM, clasificados por tipo de PRM y subgrupo de ANEOs.

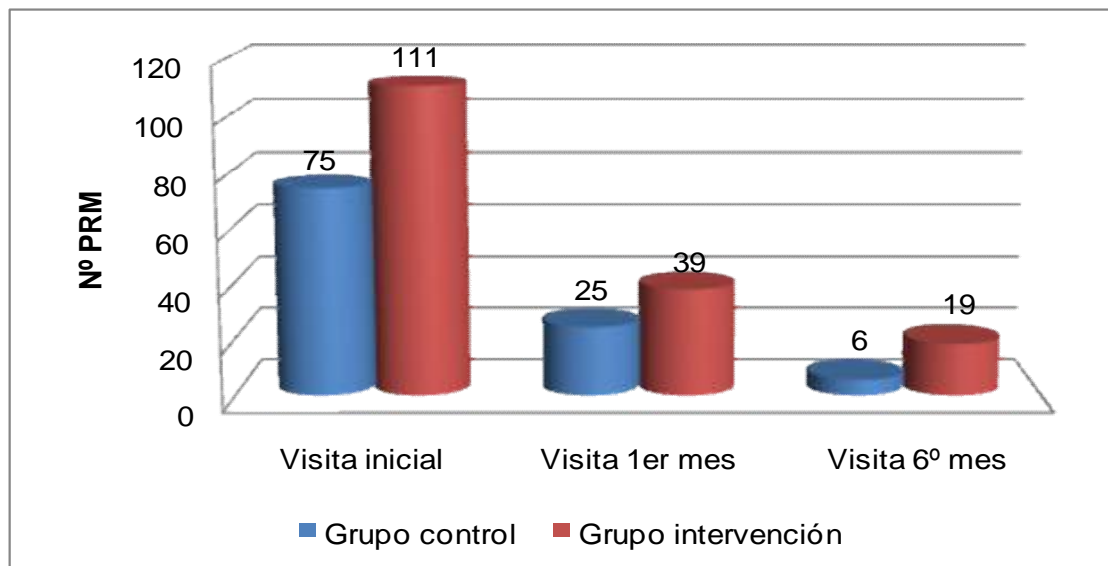
TIPO DE PRM	Nº PACIENTES CON PRM						
	ABIRATERONA	DASATINIB+ NILOTINIB+ IMATINIB	ERLOTINIB+ GEFITINIB	TALIDOMIDA+ LENALIDOMIDA	SUNITINIB+ PAZOPANIB	SORAFENIB	EVEROLIMUS
Alergias documentadas a un fármaco	0	1	1	0	1	0	0
Clarificación de la OM	0	4	4	1	4	2	2
Error Dosis: dosis superior a la necesaria	0	2	0	13	4	2	1
Error de dosis: dosis inferior a la necesaria	0	0	0	7	0	2	0
Interacción: contraindicada o clínicamente significativa que necesita seguimiento	20	20	54	6	16	13	2
Intervalo posológico no apropiado	1	0	0	2	0	0	0
Baja adherencia al tratamiento	0	0	0	4	1	3	0
Omisión de un medicamento en la OM	1	0	1	3	0	0	0
Omisión de una medida preventiva para evitar reacción adversa	0	0	1	0	0	0	0
Reacciones adversas relacionadas con precauciones del medicamento	0	2	3	2	2	4	1
Administración incorrecta de medicamentos	0	2	2	2	2	6	0

OM: orden médica; PRM: problemas relacionados con los medicamentos; ANEO: antineoplásico oral

4.2.1.2. Análisis del total de PRM

El total de PRM identificados fue 275: 106 en el grupo control y 169 en el grupo intervención con una diferencia significativa entre ambos grupos ($p=0,008$). Se detectaron 0,92 PRM/paciente en el grupo control y 1,26 PRM/paciente en el grupo intervención. Se aumentó la detección de PRM en un 59,4%.

Se analizó el número total de PRM a lo largo del seguimiento (Gráfico 4). Se observó como el número de PRM va disminuyendo a lo largo del seguimiento. En el grupo control, el 71% de los PRM fue detectado en la visita inicial y en el grupo intervención el 66%.



PRM: problemas relacionados con los medicamentos

Gráfico 4. Número total de PRM detectados en las diferentes visitas en el grupo control e intervención.

En la Tabla 21, se expone la distribución de los tipos de PRM totales detectados en el grupo control e intervención. El tipo de PRM más frecuente fueron las interacciones clínicamente significativas (48,4%). En el grupo control, también destacaron las reacciones adversas relacionadas con precauciones (9,4%) y en el grupo intervención, la administración incorrecta de los medicamentos (18,2%).

Tabla 21. Clasificación del total de PRM por tipo de PRM en el grupo control e intervención.

TIPO DE PRM	GRUPO CONTROL Nº PRM (%)	GRUPO INTERVENCIÓN Nº PRM (%)	TOTAL Nº PRM (%)
Alergias documentadas a un fármaco	1 (0,9%)	3 (1,8%)	4 (1,4%)
Clarificación de la OM	1 (0,9%)	17 (10,0%)	18 (6,1%)
Error Dosis: dosis superior a la necesaria	7 (6,5%)	15 (8,8%)	22 (8,0%)
Error Dosis: dosis inferior a la necesaria	6 (5,6%)	3 (1,8%)	9 (3,2%)
Interacción: contraindicada la asociación	22 (20,6%)	7 (4,1%)	29 (10,5%)
Interacción: clínicamente significativa que necesita seguimiento	55 (52,4%)	77 (45,9%)	132 (48,4%)
Intervalo posológico no apropiado	1 (0,9%)	2 (1,2%)	3 (1,1%)
Baja adherencia al tratamiento	2 (1,9%)	6 (3,5%)	8 (2,9%)
Omisión de un medicamento en la OM	0 (0,0%)	5 (2,9%)	5 (1,8%)
Omisión de una medida preventiva para evitar reacción adversa	1 (0,9%)	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Reacción adversa relacionadas con precauciones o contraindicaciones	10 (9,4%)	3 (1,8%)	13 (5,0%)
Administración incorrecta de medicamentos	0 (0,0%)	31 (18,2%)	31 (11,2%)
TOTAL	106	169	275

OM: orden médica; PRM: problemas relacionados con los medicamentos

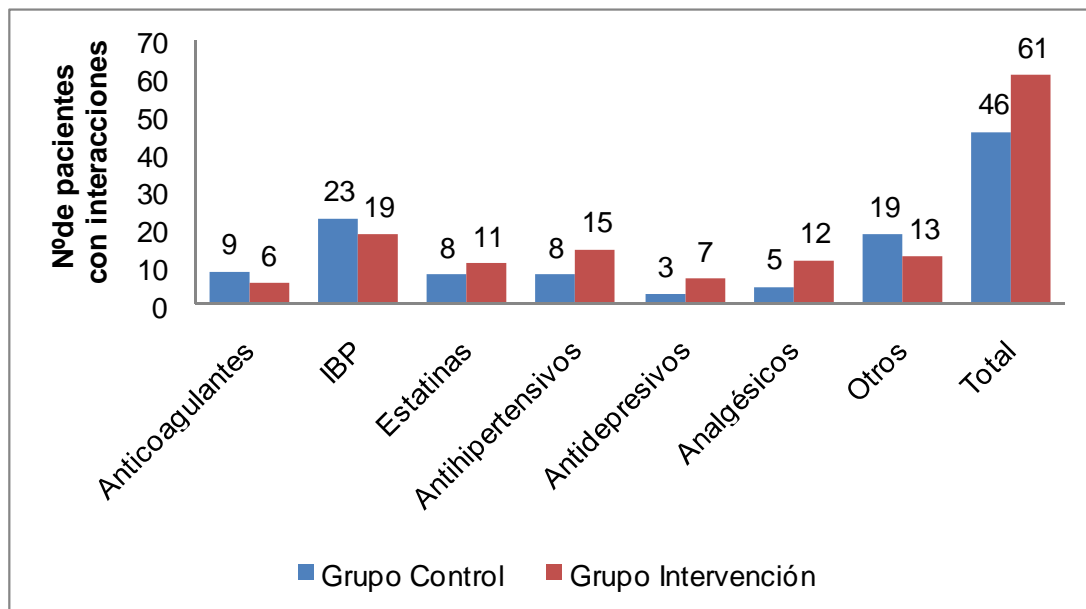
Según la clasificación de la significación clínica de Overhage et al, los PRM fueron serios en un 24% (33% en el grupo control y 18% en el grupo intervención), significativos en un 74% (67% versus 79%) y menores en un 2% (0% vs. 3%).

4.2.1.3. Interacciones

4.2.1.3.1. **Análisis de pacientes con interacciones**

En 107 pacientes se detectó al menos una interacción medicamentosa: 46 pacientes en el grupo control y 61 pacientes en el grupo intervención ($p=0,005$). En el Gráfico 5 se exponen las interacciones con los grupos de medicamentos más habituales tomados por los pacientes del estudio. Las diferencias fueron estadísticamente

significativas entre el grupo control y el grupo intervención ($p \leq 0,05$). En el grupo control fue mayor el número de pacientes con interacciones con anticoagulantes e IBP respecto al grupo intervención y en el grupo intervención se detectaron más interacciones con antihipertensivos y fármacos analgésicos.



IBP: inhibidores de la bomba de protones

Gráfico 5. Distribución de pacientes con alguna interacción por grupos de medicamentos con los que interaccionan los antineoplásicos orales

4.2.1.3.2. Análisis del total de interacciones

Durante el seguimiento, se detectaron un total de 173 interacciones (Tabla 22). En la muestra total destacaron las interacciones con los IBP (25%) y con los antihipertensivos (17%). La interacción más frecuente en el grupo control fue la interacción con IBP (29%) y en el grupo intervención fue la interacción con IBP (23%) y antihipertensivos (22%). En la población general, el grupo anatómico con mayores interacciones con los antineoplásicos orales fue el grupo A, fármacos del sistema digestivo y metabolismo, seguido del grupo B, fármacos de la sangre y órganos hematopoyéticos.

Tabla 22. Clasificación de las interacciones en función de los grupos de medicamentos con los que interaccionan los ANEOs.

CLASE ANATÓMICA	MEDICA- MENTOS	Nº INTERACCIONES (%)		
		GRUPO CONTROL	GRUPO INTERVENCIÓN	TOTAL
Grupo B (Fármacos de la sangre y órganos hematopoyéticos)	Anticoagulantes	9 (11,3%)	6 (6,5%)	15 (8,7%)
	Estatinas	9 (11,3%)	11 (11,8%)	20 (11,6%)
Grupo A (Fármacos del sistema digestivo y metabolismo)	IBP	23 (28,8%)	21 (22,6%)	44 (25,4%)
Grupo C (Fármacos del sistema cardiovascular)	Antihipertensivos	10 (12,5%)	20 (21,5%)	30 (17,3%)
Grupo N (Fármacos del sistema nervioso)	Antidepresivos	3 (3,8%)	8 (8,6%)	11 (6,4%)
Grupo M (Fármacos del aparato locomotor)	Analgésicos	5 (6,3%)	12 (12,9%)	17 (9,8%)
Grupos H, J y plantas medicinales	Otros	21 (26,0%)	15 (16,1%)	36 (20,8%)
	TOTAL	80	93	173

IBP: Inhibidores de la bomba de protones

Se analizaron las interacciones según los grupos de ANEOs y los grupos de medicamentos con los que interaccionan (Tabla 23). De nuevo, se encontraron diferencias significativas ($p < 0,001$). Los ANEOs que presentaron más interacciones fueron el erlotinib + gefitinib (38 pacientes). Las interacciones con los antihipertensivos destacaron en el grupo de la abiraterona (38,9%) y del sunitinib + pazopanib (35,7%). En cuanto al grupo de medicamentos para el dolor, las interacciones estuvieron presentes principalmente en la abiraterona (33,3%) e imatinib + nilotinib + dasatinib (40%). Por último, los inhibidores de la bomba de protones fueron originarios de la gran mayoría de interacciones del grupo de erlotinib + gefitinib. Everolimus fue el ANEO con menos interacciones seguido de lenalidomida + talidomida.

Tabla 23. Clasificación de las interacciones agrupadas por subgrupos de ANEOs y grupos de medicamentos con los que interaccionan.

CLASE ANATÓMICA	MEDICAMENTOS	Nº DE INTERACCIONES (%)						
		ABIRATERONA	DASATINIB+ NILOTINIB+ IMATINIB	ERLOTINIB+ GEFITINIB	TALIDOMIDA+ LENALIDOMIDA	SUNITINIB+ PAZOPANIB	SORAFENIB	EVEROLIMUS
Grupo B: Fármacos de la sangre y órganos hematopoyéticos	Anticagulantes	0 (0%)	2 (13,3%)	9 (23,7%)	1 (14,3%)	3 (21,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Estatinas	3 (16,7%)	6 (33,3%)	6 (15,8%)	0 (0,0%)	5 (35,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Grupo A: Fármacos del sistema digestivo y metabolismo	IBP	3 (16,7%)	3 (20,0%)	35 (86,8%)	1 (14,3%)	1 (7,1%)	1 (8,3%)	0 (0,0%)
Grupo C: Fármacos del sistema cardiovascular	Antihipertensivos	9 (38,9%)	5 (26,7%)	3 (5,3%)	0 (0,0%)	6 (35,7%)	3 (16,7%)	4 (100%)
Grupo N: Fármacos del sistema nervioso	Antidepresivos	5 (22,2%)	0 (0,0%)	1 (2,6%)	2 (28,6%)	1 (7,1%)	2 (16,7%)	0 (0,0%)
Grupo M: Fármacos del aparato locomotor	Analgésicos	6 (33,3%)	6 (40,0%)	1 (2,6%)	1 (14,3%)	0 (0,0%)	3 (25,0%)	0 (0,0%)
Grupos H, J y plantas medicinales	Otros	5 (27,8%)	6 (33,3%)	11 (23,7%)	2 (28,6%)	5 (35,7%)	7 (50,0%)	0 (0,0%)

IBP: inhibidores de la bomba de protones; ANEOs: antineoplásicos orales

En la Tabla 24, se clasifican las interacciones por gravedad según la clasificación de la FDA. Se identificaron 1 interacción tipo B, 109 tipo C, 37 tipo D y 26 tipo X. Se encontraron diferencias significativas en la gravedad entre el grupo intervención y

control ($p=0,001$), principalmente en las interacciones X que estuvieron más presentes en el grupo control.

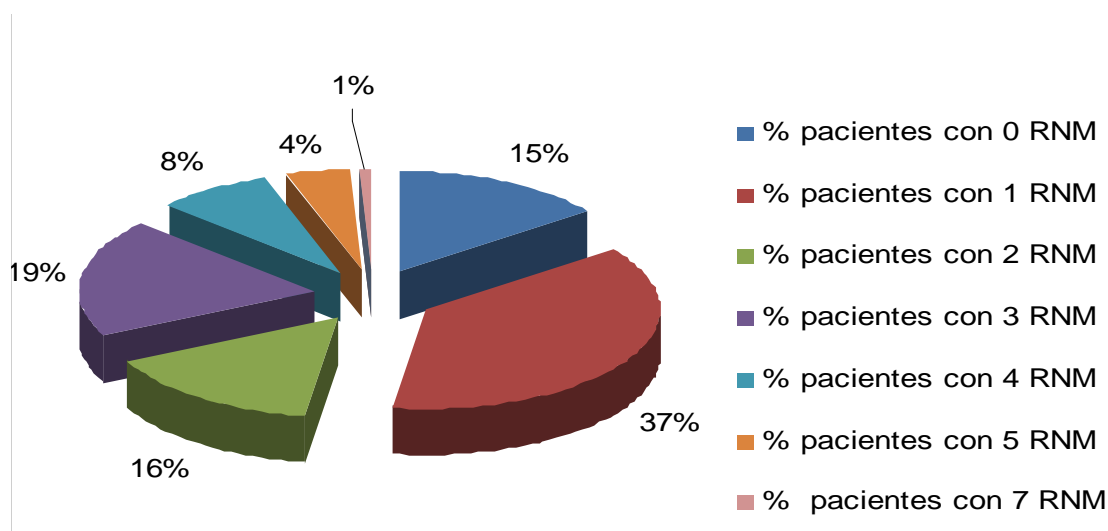
Tabla 24. Clasificación de las interacciones en función de la gravedad de las mismas.

GRAVEDAD	Nº INTERACCIONES (%)		
	GRUPO CONTROL	GRUPO INTERVENCIÓN	TOTAL
B	0 (0%)	1 (1,1%)	1 (0,6%)
C	46 (56,2%)	63 (68,6%)	109 (63,0%)
D	14 (17,5%)	23 (23,6%)	37 (21,4%)
X	20 (26,3%)	6 (6,7%)	26 (15,0%)
TOTAL	80	93	173

4.2.2. Resultados Negativos asociados a la Medicación

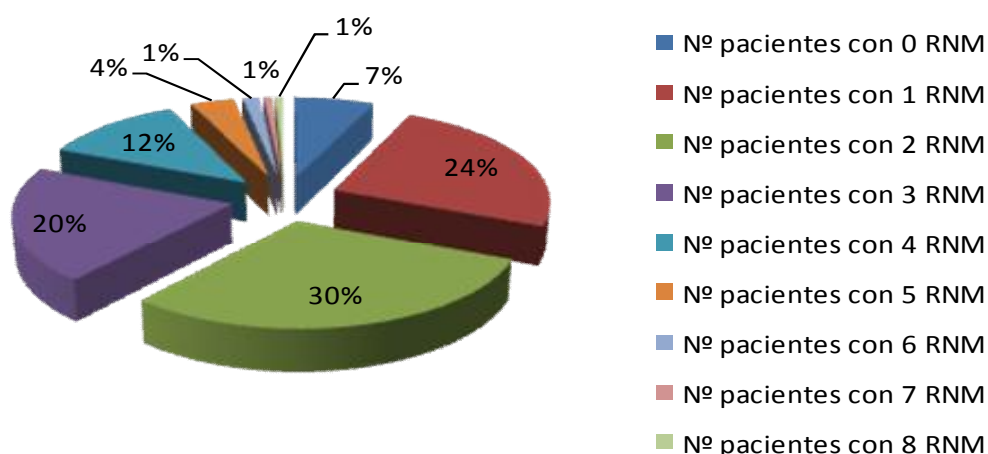
4.2.2.1. Análisis de pacientes con RNM

Respecto al número de pacientes con RNM, 223 pacientes presentaron al menos un RNM (89,6%): 98 (85,2%) pacientes en el grupo control y 125 (93,3%) en el grupo intervención. En los Gráficos 6 y 7 se representa a los pacientes del grupo control e intervención en función del número de RNM.



RNM: resultados negativos asociados a la medicación

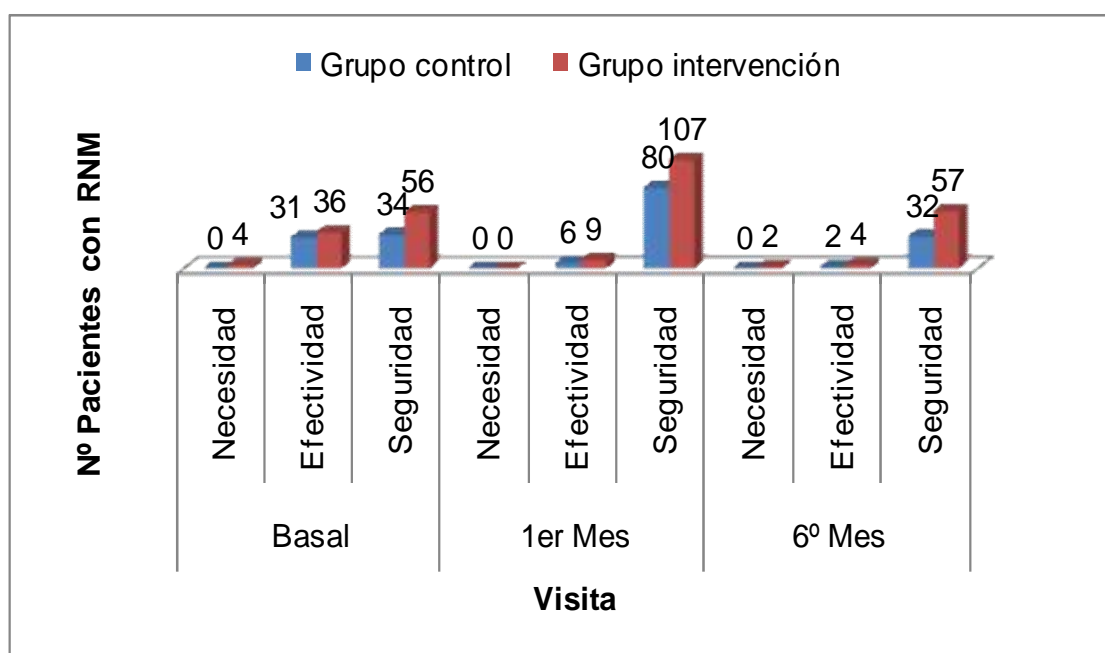
Gráfico 6. Distribución de pacientes en el grupo control en función del número de RNM detectados.



RNM: resultados negativos asociados a la medicación

Gráfico 7. Distribución de pacientes en el grupo intervención en función del número de RNM detectados.

Se analizó la evolución de los pacientes con RNM a lo largo del seguimiento. El mayor porcentaje de pacientes con al menos un RNM se encontró en la visita del primer mes. Se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa al sexto mes en aquellos pacientes en los que se intervino respecto al grupo control ($p=0,012$). En el Gráfico 8, se muestra la distribución de los pacientes por tipo de RNM detectado en las diferentes visitas. En todas las visitas, los RNM de seguridad fueron los más frecuentes. No obstante, fue en la visita basal, donde se registró el mayor número de RNM de efectividad.



RNM: resultados negativos asociados a la medicación

Gráfico 8. Distribución de pacientes con al menos un RNM en función del tipo de RNM y momento de su detección.

Se analizaron los pacientes con RNM en función del antineoplásico oral prescrito. No se encontraron diferencias significativas entre los subgrupos de ANEOs. Los pacientes con RNM se distribuyeron de la siguiente manera: 20% en tratamiento con erlotinib o gefitinib, 15% con lenalidomida o talidomida, 14% con sunitinib o pazopanib, 13% con sorafenib, 13% con dasatinib, nilotinib o imatinib, 8% pacientes con abiraterona y 3% con everolimus. Al relativizar por el número de pacientes en cada grupo, el sorafenib tuvo el mayor número de pacientes con algún RNM (94% de los pacientes en tratamiento tenían al menos un RNM) y la abiraterona el que menos (81%). En la Tabla 25, se presentan los pacientes con al menos un RNM en función del antineoplásico oral prescrito y de las visitas, es decir, del tiempo de seguimiento. El mayor número de pacientes con RNM se detectó en la visita del primer mes en todos los ANEOs, a excepción de la abiraterona que presentó más pacientes con RNM en la consulta basal. Se encontraron diferencias significativas entre los grupos de ANEOs únicamente en la visita basal ($p < 0,001$). El mayor número de pacientes con RNM en el primer mes fue observado en el grupo de erlotinib + gefitinib, y en el sexto mes, en los pacientes con dasatinib + nilotinib + imatinib.

Tabla 25. Distribución de pacientes con al menos un RNM en función del subgrupo de ANEOs y momento de su detección durante el seguimiento.

VISITAS	ABIRATERONA	DASATINIB+ NILOTINIB+ IMATINIB	ERLOTINIB+ GEFITINIB	TALIDOMIDA+ LENALIDOMIDA	SUNITINIB+ PAZOPANIB	SORAFENIB	EVEROLIMUS
NÚMERO DE PACIENTES CON RNM							
VISITA BASAL	16	20	36	18	19	17	3
VISITA 1er MES	12	23	45	35	31	26	8
VISITA 6º MES	9	19	13	16	14	16	4

RNM: resultados negativos asociados a la medicación

Se analizaron los pacientes con RNM clasificados por grupos de ANEOs así como por tipo de RNM (Tabla 26). Destacaron los RNM de seguridad, concretamente, de inseguridad no cuantitativa en todos los ANEOs y de ineffectividad no cuantitativa en el grupo gefitinib + erlotinib.

Tabla 26. Distribución de pacientes con al menos un RNM según el tipo de RNM y subgrupo de ANEOs.

TIPO DE RNM		ABIRATERONA	DASATINIB+ NILOTINIB+ IMATINIB	ERLOTINIB+ GEFITINIB	TALIDOMIDA+ LENALIDOMIDA	SUNITINIB+ PAZOPANIB	SORAFENIB	EVEROLIMUS	TOTAL
NÚMERO DE PACIENTES CON RNM									
NECESIDAD	Problema de salud no tratado	1	0	1	3	1	0	0	6
	Medicamento innecesario	0	0	0	0	0	0	0	0
EFECTIVIDAD	Inefectividad no cuantitativa	8	9	34	10	8	10	0	79
	Inefectividad cuantitativa	0	0	0	5	2	2	0	9
SEGURIDAD	Inseguridad no cuantitativa	35	55	75	57	58	49	13	342
	Inseguridad cuantitativa	0	2	0	14	4	3	1	24

RNM: resultados negativos asociados a la medicación

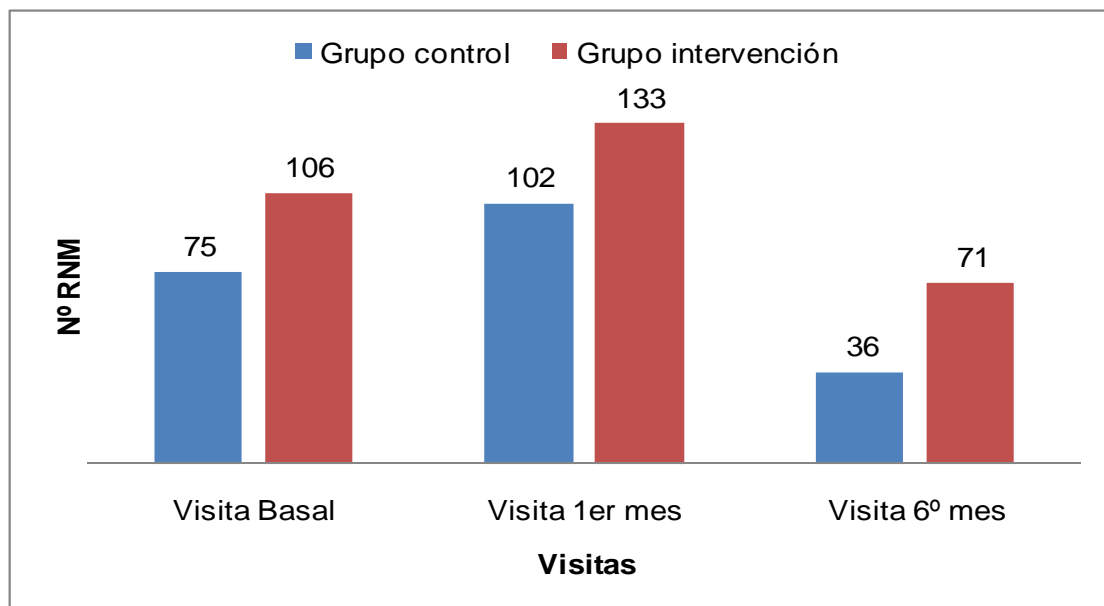
4.2.2.2. Análisis del total de RNM

A lo largo del estudio, se detectaron 523 RNM potenciales: 213 en el grupo control y 310 en el grupo intervención. La diferencia entre los grupos fue significativa ($p=0,007$). Se detectaron 1,85 RNM/paciente en el grupo control y 2,31 RNM/paciente en el grupo intervención, siendo el ratio global del estudio de 2,10 RNM/paciente.

Se realizó un análisis multivariante para ver la asociación entre las variables edad, ECOG y el número de fármacos concomitantes con el número de RNM. Se encontraron diferencias significativas únicamente respecto al número de fármacos concomitantes, siendo superior el número de RNM cuando más fármacos

concomitantes tomaba el paciente ($p=0,013$). No se encontraron diferencias significativas con la edad ($p=0,136$) ni con el ECOG ($p=0,266$).

En el Gráfico 9, se clasifican los RNM en función de la visita en la que fueron detectados. El mayor número de RNM (45%) fue detectado en la visita del primer mes. En el grupo control, se detectaron un 35% de RNM en la visita basal, 48% en el primer mes y 17% en el sexto mes. En el grupo intervención se detectaron 34%, 43% y 23%, respectivamente.

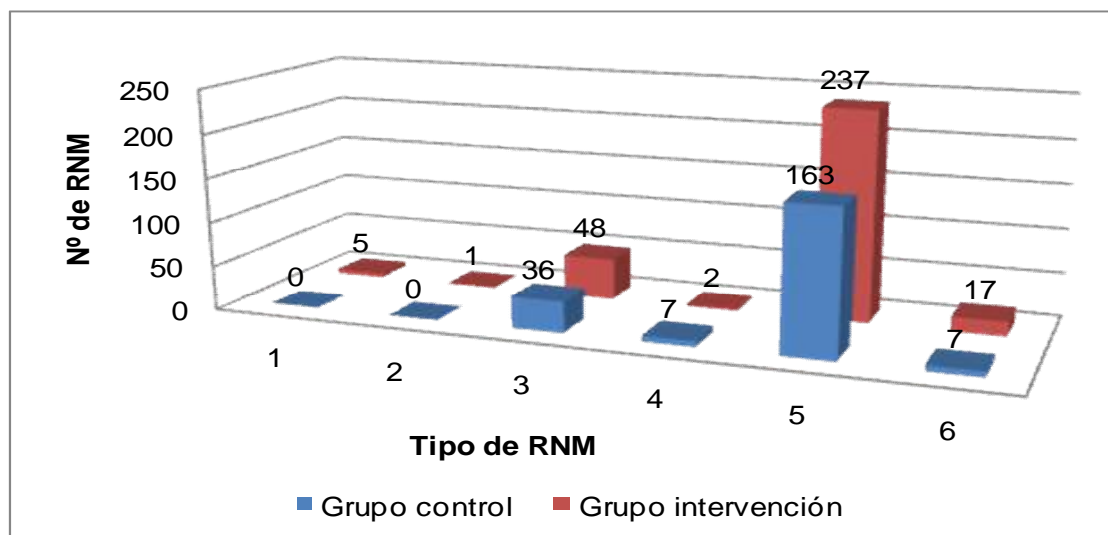


RNM: resultados negativos asociados a la medicación

Gráfico 9. Número total de RNM detectados en las diferentes visitas en el grupo control e intervención.

Respecto al tipo de RNM, el RNM más frecuente fue el de seguridad (81%). Los RNM de efectividad fueron el 18% y, por último, se detectó un 1% de RNM de necesidad.

Según la clasificación del Tercer Consenso de Granada (Gráfico 10), en ambos grupos destacaron los RNM de inseguridad no cuantitativa, seguidos de RNM de ineffectividad no cuantitativa. Concretamente, se identificaron 400 RNM tipo 5, inseguridad no cuantitativa (163 en el grupo control y 237 en el grupo intervención). En cuanto a la efectividad fue el RNM tipo 3 (ineficacia no cuantitativa) el más prevalente con 84 RNM (36 y 48 respectivamente).



RNM: resultados negativos asociados a la medicación.

Tipo 1: Problema de salud no tratado; Tipo 2: Medicamento innecesario; Tipo 3: Inefectividad no cuantitativa; Tipo 4: Inefectividad cuantitativa; Tipo 5: Inseguridad no cuantitativa; Tipo 6: Inseguridad cuantitativa

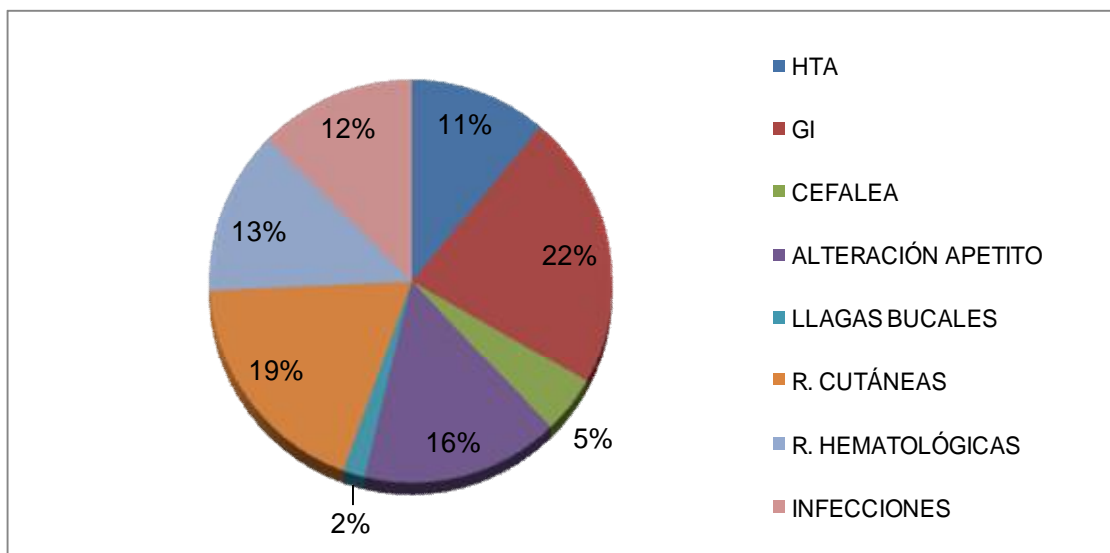
Gráfico 10. Clasificación del total de RNM por tipo de RNM en el grupo control e intervención.

4.2.3. Efectos adversos

Se detectaron efectos adversos en 77 (86,5%) pacientes en el primer mes en el grupo control y en 100 (80,6%) pacientes en el grupo intervención. En el sexto mes un total de 88 (78%) pacientes presentaron algún efecto adverso: 31 (79%) pacientes en el grupo control y 57 (78%) en el grupo intervención. Los efectos adversos más frecuentes fueron los trastornos gastrointestinales y las reacciones cutáneas.

El 85,7% de los pacientes con un efecto adverso en el 1er mes presentaron un efecto adverso al 6º mes ($p=0,021$).

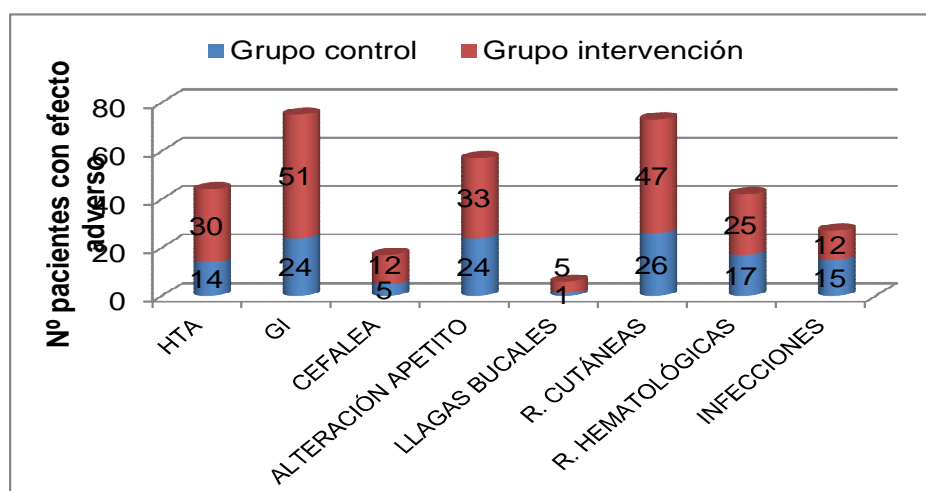
En el Gráfico 11, se muestra la distribución de los efectos adversos que han presentado los pacientes a lo largo de todo el seguimiento.



HTA: hipertensión arterial; GI: trastornos gastrointestinales; R. cutáneas: Reacciones cutáneas; R. hematológicas: Reacciones hematológicas

Gráfico 11. Clasificación de los efectos adversos detectados durante el seguimiento.

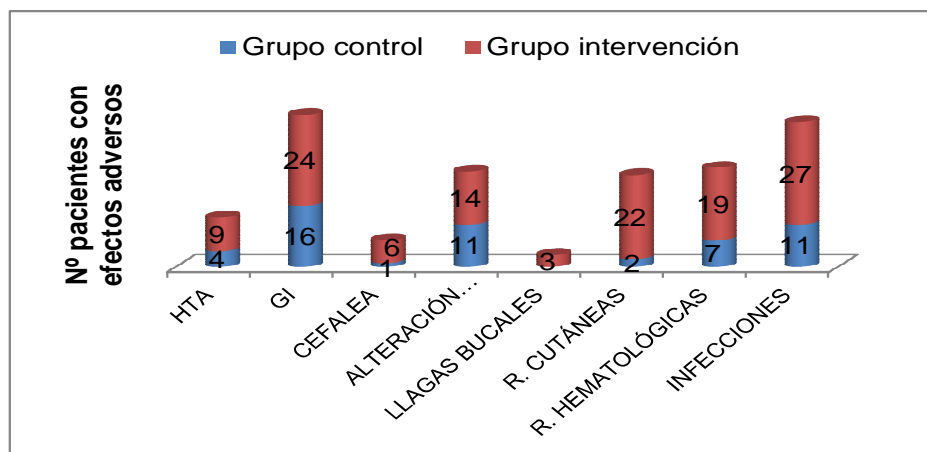
Los efectos adversos recogidos en el primer y sexto mes para ambos grupos se representan en los Gráficos 12 y 13. Los efectos adversos más comunes en el primer mes fueron los siguientes: los trastornos gastrointestinales (27,0% en el grupo control y 41,1% en el grupo intervención), las reacciones cutáneas (29,2% y 37,9%) y la alteración del apetito (27,0% y 26,6%). Se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en el caso de los trastornos gastrointestinales, más prevalentes en el grupo intervención ($p=0,016$).



HTA: hipertensión arterial; GI: trastornos gastrointestinales; R. cutáneas: Reacciones cutáneas; R. hematológicas: Reacciones hematológicas

Gráfico 12. Distribución de los pacientes según los efectos adversos tras el primer mes de tratamiento en el grupo control e intervención.

En cuanto a los efectos adversos detectados al sexto mes, destacaron como los más frecuentes los trastornos gastrointestinales (44,4% en el grupo control y 32,4% en el grupo intervención, estadísticamente superiores en el grupo control [$p < 0,001$]), seguidos por las infecciones (30,6% y 36,5%, respectivamente). En el grupo control, también hubo elevado porcentaje de pacientes con alteración del apetito (30,6%) y en el grupo intervención, una alta repercusión de las reacciones cutáneas, presentes en 29,7% de los pacientes, diferencia estadísticamente significativa respecto al grupo control ($p = 0,023$).



HTA: hipertensión arterial; GI: trastornos gastrointestinales; R. cutáneas: Reacciones cutáneas; R. hematológicas: Reacciones hematológicas

Gráfico 13. Distribución de los pacientes según los efectos adversos tras seis meses de tratamiento en el grupo control e intervención.

4.2.3.1. Análisis de gravedad

El número de efectos adversos clasificados como grado 1 fue de 288 (56,9%) y 150 como grado 2 (29,6%). El 13,1% (66) se clasificaron como grado 3, más prevalentes en el grupo control (19% vs. 10% [$p < 0,05$]) y 2 EA (0,4%) fueron grado 4 detectados únicamente en el grupo control como se puede observar en los Gráficos 14 y 15.

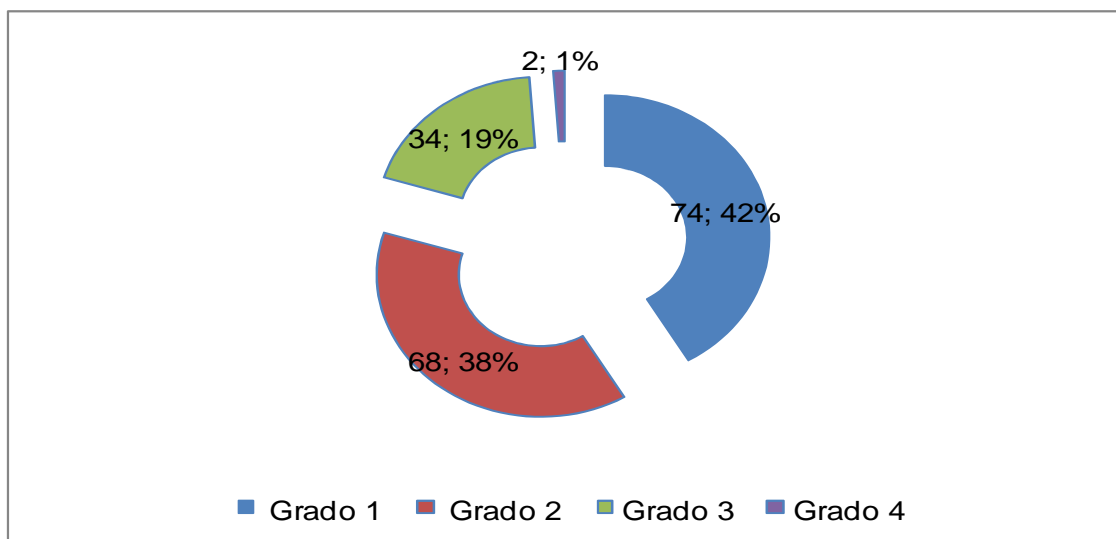


Gráfico 14. Clasificación de los efectos adversos en función de su gravedad en el grupo control.

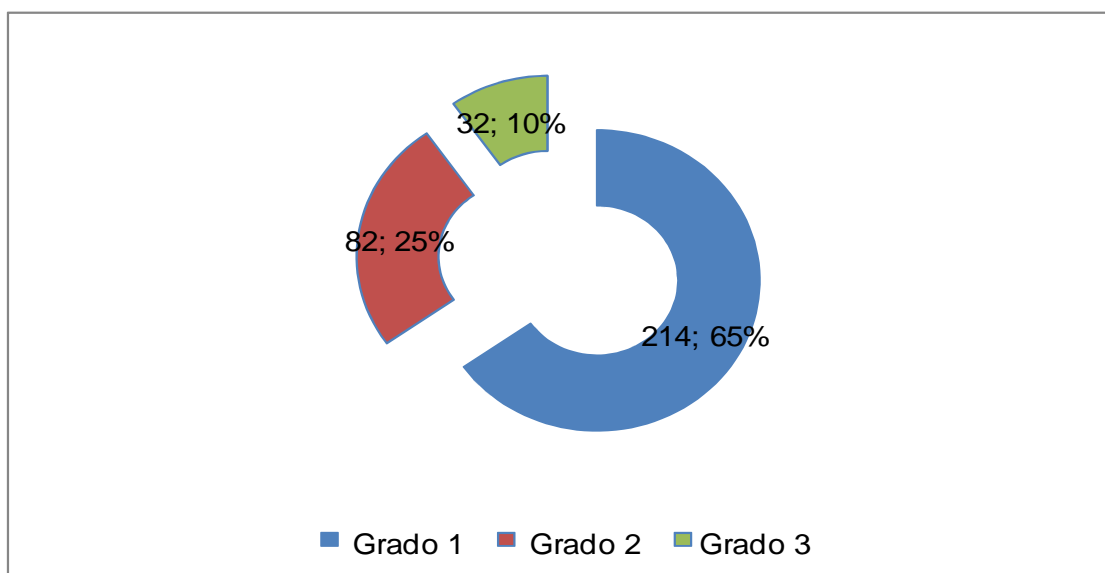


Gráfico 15. Clasificación de los efectos adversos en función de su gravedad en el grupo intervención.

En la Tabla 27 se exponen los efectos adversos detectados en el primer y sexto mes de tratamiento, clasificados en función de su gravedad y estratificados por grupo control e intervención. Los trastornos gastrointestinales de grado 2 y 3 se detectaron mayoritariamente en el grupo control y las reacciones cutáneas en el grupo intervención.

Tabla 27. Clasificación de los efectos adversos según su gravedad detectados en el grupo control e intervención en el primer y sexto mes de tratamiento.

		VISITA 1er MES			VISITA 6º MES		
EFEECTO ADVERSO	Grado	Control	Intervención	Total	Control	Intervención	Total
HTA	1	7	19	26	1	4	5
	2	4	9	13	2	4	6
	3	3	2	5	1	1	2
GI	1	10	33	43	3	20	23
	2	7	15	22	7	2	9
	3	6	3	9	6	2	8
	4	1	0	1	0	0	0
Cefalea	1	3	12	15	1	6	7
	2	2	0	2	0	0	0
Alteración apetito	1	13	26	39	5	8	13
	2	10	7	17	4	6	10
	3	1	0	1	2	0	2
Llagas bucales	1	1	3	4	0	2	2
	2	0	2	2	0	1	1
R. cutáneas	1	11	26	37	0	12	12
	2	9	13	22	2	7	9
	3	6	8	14	0	3	3
Hematológicos	1	4	16	20	1	15	16
	2	9	5	14	4	4	8
	3	3	4	7	2	0	2
	4	1	0	1	0	0	0
Infecciones	1	9	7	16	5	17	22
	2	5	2	7	3	5	8
	3	1	3	4	3	5	8

HTA: hipertensión arterial; GI: trastornos gastrointestinales; R. cutáneas: Reacciones cutáneas

Se analizaron los efectos adversos detectados en el primer mes según los subgrupos de ANEOs y su gravedad según la clasificación CTCAE y se encontraron diferencias significativas (Tabla 28). Se pueden destacar los siguientes EA: la alteración del apetito estuvo presente en los pacientes tratados con sorafenib ($p=0,001$), las reacciones cutáneas en los tratados con talidomida + lenalidomida y sorafenib

($p=0,003$) y alteraciones hematológicas también en talidomida + lenalidomida ($p=0,034$).

El grupo con mayor número de efectos adversos por paciente fue el de sorafenib (2,7 EA/paciente) seguido del de sunitinib + pazopanib (1,8 EA/paciente). El grupo con menores efectos adversos por paciente fue el de erlotinib + gefitinib (0,6 EA/paciente).

Tabla 28. Distribución de pacientes clasificados en subgrupos de ANEOs en función de los efectos adversos detectados y su gravedad en el 1er mes.

		Nº PACIENTES CON EFECTOS ADVERSOS							
		ABIRATERONA	DASATINIB+ NILOTINIB+ IMATINIB	ERLOTINIB+ GEFITINIB	TALIDOMIDA+ LENALIDOMIDA	SUNITINIB+ PAZOPANIB	SORAFENIB	EVEROLIMUS	TOTAL
EFFECTO ADVERSO	Grado	n=25	n=27	n=50	n=41	n=34	n=28	n=8	n=215
HTA	1	1	5	3	6	4	6	1	26
	2	0	1	0	2	4	5	1	13
	3	0	1	2	0	1	0	1	5
	Total	1	7	5	8	9	11	3	44
GI	1	5	6	8	9	7	7	1	43
	2	0	3	3	4	5	6	1	22
	3	1	2	0	0	3	3	0	9
	4	0	0	0	0	0	1	0	1
	Total	6	11	11	13	15	17	2	75
Cefalea	1	1	6	1	1	3	3	0	15
	2	0	0	1	0	1	0	0	2
	3	0	1	0	0	0	0	0	1
	Total	1	7	2	1	4	3	0	18
Alteración apetito	1	3	3	6	5	12	6	4	39
	2	0	1	5	1	2	8	0	17
	3	0	0	1	0	0	0	0	1
	Total	3	4	12	6	14	14	4	57

EFFECTO ADVERSO	Grado	ABIRATERONA	DASATINIB+ NIOLOTINIB+ IMATINIB	ERLOTINIB+ GEFITINIB	TALIDOMIDA+ LENALIDOMIDA	SUNITINIB+ PAZOPANIB	SORAFENIB	EVEROLIMUS	TOTAL
Llagas bucales	1	0	0	0	1	1	1	1	4
	2	0	0	0	0	1	0	1	2
	Total	0	0	0	1	2	1	2	6
R. cutáneas	1	1	3	7	8	7	9	2	37
	2	2	4	5	5	1	5	0	22
	3	0	0	2	5	0	5	2	14
	Total	3	7	14	18	8	19	4	73
Hematológicos: anemia, trombopenia y neutropenia	1	3	0	3	6	2	4	2	20
	2	0	2	1	8	1	2	0	14
	3	0	1	1	1	4	0	0	7
	4	0	0	1	0	0	0	0	1
	Total	3	3	6	15	7	6	2	42
Infecciones	1	1	2	3	5	2	3	0	16
	2	1	0	3	0	2	1	0	7
	3	0	1	2	1	0	0	0	4
	Total	2	3	8	6	4	4	0	27

HTA: hipertensión arterial; GI: trastornos gastrointestinales; R. cutáneas: Reacciones cutáneas

En la Tabla 29, se describen los pacientes con EA por subgrupos de ANEOs y gravedad en el sexto mes. Se encontraron diferencias significativas en los trastornos gastrointestinales ($p=0,020$), apenas presentes en el grupo de talidomida + lenalidomida.

El grupo con mayor número de efectos adversos por paciente fue dasatinib + nilotinib + imatinib (5,5 EA/paciente) seguido de sorafenib y everolimus con 3,5 EA/paciente. El grupo de erlotinib + gefitinib fue, al igual que en el primer mes, el grupo con menor número de efectos adversos detectados (2,1 EA/paciente). Sorafenib fue el antineoplásico con mayor número de efectos adversos grado 2 y grado 3.

Tabla 29. Distribución de pacientes clasificados en subgrupos de ANEOs en función de los efectos adversos detectados y su gravedad en el 6º mes.

		Nº PACIENTES CON EFECTO ADVERSO							
		ABIRATERONA	DASATINIB+ NILOTINIB+ IMATINIB	ERLOTINIB+ GEFITINIB	TALIDOMIDA+ LENALIDOMIDA	SUNITINIB+ PAZOPANIB	SORAFENIB	EVEROLIMUS	TOTAL
EFFECTO ADVERSO	Grado	n=13	n=21	n=16	n=23	n=18	n=17	n=5	n=113
HTA	1	1	1	0	0	1	1	1	5
	2	1	1	1	2	1	0	0	6
	3	0	0	0	0	0	2	0	2
	Total	2	2	1	2	2	3	1	13
GI	1	3	3	4	1	5	6	1	23
	2	0	5	1	0	1	2	0	9
	3	0	2	1	0	1	4	0	8
	Total	3	10	6	1	7	12	1	40
Cefalea	1	0	4	1	0	1	0	0	7
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	1	4	1	0	1	0	0	7
Alteración apetito	1	2	5	3	0	2	1	0	13
	2	1	2	0	1	3	3	0	10
	3	0	0	0	0	0	2	0	2
	Total	3	7	3	1	5	6	0	25
Llagas bucales	1	0	0	1	0	0	1	0	2
	2	0	0	0	0	1	0	0	1
	Total	0	0	1	0	1	1	0	3
R. cutáneas	1	1	2	2	2	3	1	1	12
	2	1	1	0	0	1	5	0	9
	3	0	0	0	2	0	1	1	3
	Total	2	3	2	4	4	7	2	24

EFEECTO ADVERSO	Grado	ABIRATERONA	DASATINIB+ NLOTINIB+ IMATINIB	ERLOTINIB+ GEFITINIB	TALIDOMIDA+ LENALIDOMIDA	SUNITINIB+ PAZOPANIB	SORAFENIB	EVEROLIMUS	TOTAL
Hematológicos: anemia, trombopenia y neutropenia	1	3	1	0	7	2	2	1	16
	2	1	1	1	1	1	3	0	8
	3	0	0	0	0	0	2	0	2
	Total	4	2	1	8	3	7	1	26
Infecciones	1	0	7	2	7	1	4	1	22
	2	0	3	0	0	3	2	0	8
	3	1	1	0	2	2	1	1	8
	Total	1	11	2	9	6	7	2	38

HTA: hipertensión arterial; GI: trastornos gastrointestinales; R. cutáneas: Reacciones cutáneas

4.2.3.2. Análisis de causalidad

Se analizó la relación de causalidad entre los ANEOs y los EA según el algoritmo de Karl-Lasagna. La relación fue “posible” en un 58%, “probable” en un 38%, “improbable” en el 4% y “definitiva” en dos casos (0,4%).

4.2.4. Adherencia

4.2.4.1. Adherencia medida con el método de registro de dispensaciones

4.2.4.1.1. Análisis de pacientes adherentes

En el Gráfico 16 se representan los porcentajes de pacientes adherentes y no adherentes. El número de pacientes con una adherencia superior o igual al 90% fue de 75 (82,4%) en el grupo control y 109 (87,9%) en el grupo intervención en el primer mes. En el sexto mes, fue de 23 (60,5%) en el grupo control y de 59 (80,8%) en el grupo intervención, obteniéndose una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p < 0,001$).

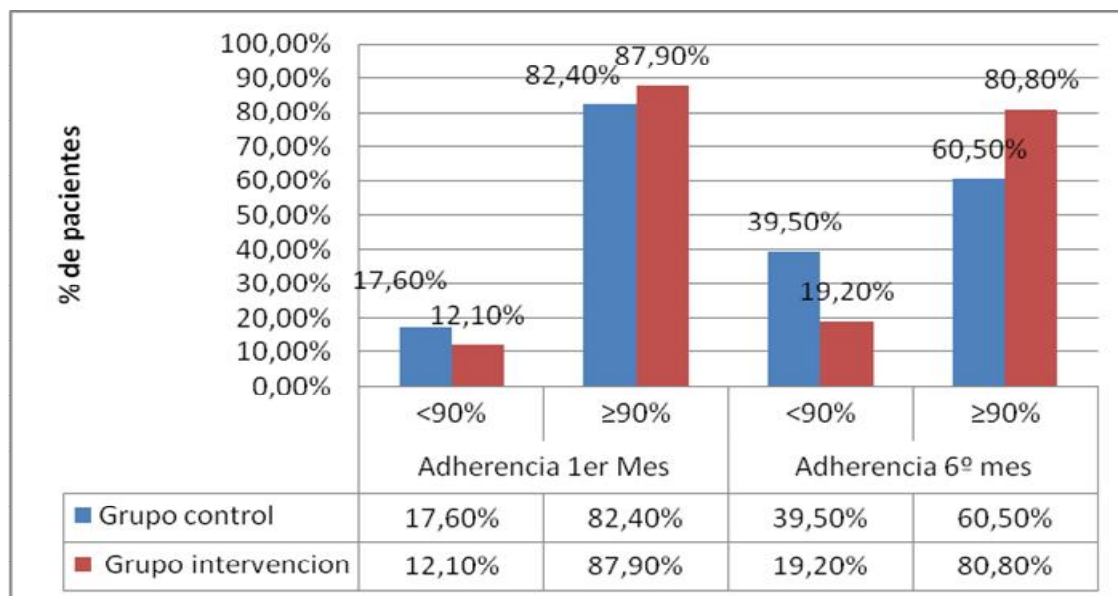


Gráfico 16. Distribución de los pacientes categorizados en adherentes ($\geq 90\%$) y no adherentes ($< 90\%$) en el primer y sexto mes de tratamiento.

Al analizar los resultados del primer mes y del sexto mes se observa una disminución del porcentaje de pacientes adherentes tanto en el grupo control como en el de intervención. El porcentaje de pacientes adherentes del primer al sexto mes disminuyó en un 22% en el grupo control, siendo la diferencia significativa ($p = 0,001$). Sin embargo, la disminución en el grupo intervención no fue estadísticamente significativa.

4.2.4.1.2. Análisis de la tasa de adherencia

Los porcentajes de adherencia en el periodo de estudio medidos con el método del registro de dispensaciones se exponen en la Tabla 30. El porcentaje de adherencia fue estadísticamente superior en el grupo intervención respecto al control en el sexto mes, ($p = 0,025$).

Tabla 30. Porcentaje de adherencia en el grupo control e intervención en el primer y sexto mes de tratamiento según el registro de dispensaciones.

	GRUPO CONTROL	GRUPO INTERVENCIÓN
ADHERENCIA 1er MES	94,7% (12,4)	95,7% (12,0)
Media (DE) (Rango)	(100-35)	(100-51)
ADHERENCIA 6º MES	87,7% (15,8)	95,0% (9,4)
Media (DE) (Rango)	(96,5-51)	(100-46)

DE: Desviación estándar

Se observó una disminución significativa de la adherencia en el grupo control desde el primer al sexto mes de tratamiento en un 7%. Sin embargo, en el grupo intervención, la diferencia en la tasa de adherencia del sexto mes respecto al primer mes no fue significativa.

En la Tabla 31, se exponen los porcentajes de adherencia agrupados por ANEOs. Las diferencias entre los grupos son significativas tanto en el primer mes como en el sexto ($p=0,008$ para ambas). El grupo de fármacos con mayor adherencia en todo el seguimiento fue la abiraterona. Al analizar la evolución de la adherencia en cada subgrupo, se observó una disminución significativa en el grupo dasatinib + nilotinib + imatinib de 2,6 puntos ($p= 0,022$) y en el sorafenib de 10,0 puntos ($p= 0,021$).

Tabla 31. Porcentaje de adherencia en los subgrupos de antineoplásicos orales en el primer y sexto mes de tratamiento.

	ABIRATERONA	DASATINIB+ NILOTINIB+ IMATINIB	ERLOTINIB+ GEFITINIB	TALIDOMIDA+ LENALIDOMIDA	SUNITINIB+ PAZOPANIB	SORAFENIB	EVEROLIMUS
ADHERENCIA 1er MES	99,7%	95,7%	99,5%	94,0 %	88,2%	92,8%	98,9%
Media +/-DE	+/- 1,4	+/- 11,1	+/- 1,9	+/- 13,3	+/- 18,3	+/- 15,0	+/- 3,2
(Rango)	(100- 93)	(100- 52)	(100- 91)	(100- 35)	(100- 46)	(100- 50)	(100- 91)
ADHERENCIA 6º MES	99,5%	93,1%	98,5%	92,1%	90,3%	82,8%	96,3%
Media +/-DE	+/- 1,2	+/- 11,9	+/- 3,3	+/- 9,8	+/- 15,3	+/- 17,2	+/- 6,4
(Rango)	(100- 96)	(100- 53)	(100- 87)	(100- 67)	(100- 46)	(100- 51)	(100- 89)

DE: desviación estándar

4.2.4.2. Adherencia medida con el método Haynes-Sackett y Morisky-Green

Se analizaron los pacientes adherentes en el grupo intervención mediante el test de Haynes-Sackett y Morisky-Green (Tabla 32). Según el test de Morisky-Green, 117 pacientes (95,1%) fueron adherentes al tratamiento en el primer mes y 72 (97,3%) en el sexto mes. Según el método Haynes-Sackett, 122 (98,4%) pacientes fueron adherentes en el primer mes y 74 (100%) en el sexto mes.

Tabla 32. Distribución de pacientes adherentes y no adherentes según el registro de dispensaciones, el test de Haynes-Sackett y el test de Morisky-Green, en el 1^{er} y 6^o mes de tratamiento.

	TEST DE ADHERENCIA		Nº PACIENTES	% PACIENTES
VISITA 1er MES	Registro de dispensaciones	≥90	109	87,9%
		<90	15	12,1%
	Haynes-Sackett	≥90	122	98,4%
		<90	2	1,6%
	Morisky	≥90	117	95,1%
		<90	6	4,9%
VISITA 6º MES	Registro de dispensaciones	≥90	60	80,8%
		<90	14	19,2%
	Haynes-Sackett	≥90	74	100,0%
		<90	0	0,0%
	Morisky	≥90	72	97,3%
		<90	2	2,7%

Se realizó un análisis de concordancia entre los tres métodos de medida de adherencia del estudio obteniéndose índices kappa bajos (0,161 y -0,025), por lo que no se obtuvo correlación.

A través de la prueba de Mann-Whitney, se evaluó la asociación de la adherencia del registro de dispensaciones en el primer mes y sexto mes con la edad ($p=0,90$ en el primer mes y $p=0,25$ en el sexto mes), sexo ($p=0,40$ y $p=0,96$, respectivamente), fumadores ($p=0,93$ y $p=0,25$, respectivamente) y entorno social ($p=0,79$ y $p=0,78$, respectivamente). No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas para ninguna de las variables.

4.2.5. Intervención farmacéutica

4.2.5.1. Análisis de pacientes con intervención

A lo largo de los 6 meses de seguimiento, se realizaron intervenciones farmacéuticas en el grupo intervención en 124 pacientes (92,5%): en 78 pacientes en la consulta

basal, 101 en el primer mes y 55 en el sexto mes. En el Gráfico 17, se distribuye a los pacientes en función del número de intervenciones realizadas sobre los mismos. Se observó que el mayor porcentaje de pacientes habían recibido 2 intervenciones (22%).

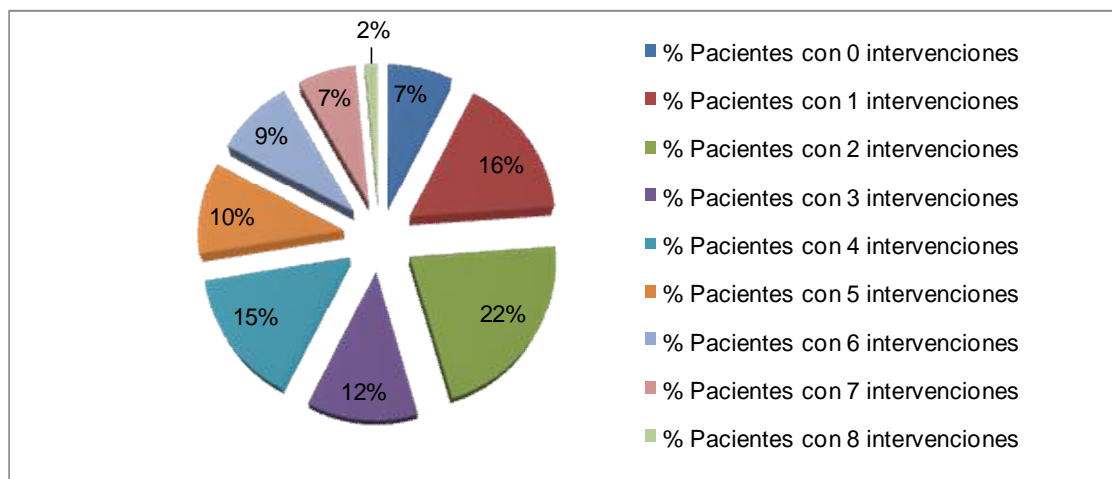


Gráfico 17. Distribución de pacientes en función del número de intervenciones realizadas a lo largo del seguimiento.

En la Tabla 33, se clasifican los pacientes en función del tipo de intervenciones realizadas y agrupados por los grupos de ANEOs definidos anteriormente. La diferencia fue estadísticamente significativa entre los grupos ($p=0,001$). En el grupo de talidomida + lenalidomida, al igual que en el de sunitinib + pazopanib, fueron frecuentes las intervenciones en la administración del antineoplásico oral en relación a las restricciones dietéticas. En la abiraterona, la intervención sobre la administración en relación a otros fármacos o plantas medicinales fue muy frecuente. Un total de 97 pacientes recibieron refuerzo en educación sanitaria a lo largo del seguimiento, siendo la intervención más frecuente en todos los grupos de ANEOs.

Tabla 33. Clasificación del número de pacientes por tipo de intervención y en subgrupos de ANEOs.

TIPO DE INTERVENCIÓN	NÚMERO DE PACIENTES						
	ABIRATERONA	DASATINIB+ NILOTINIB+ IMATINIB	ERLOTINIB+ GEFITINIB	TALIDOMIDA+ LENALIDOMIDA	SUNITINIB+ PAZOPANIB	SORAFENIB	EVEROLIMUS
Corregir la administración incorrecta de fármacos en relación a las restricciones dietéticas	2	6	0	12	10	5	0
Revisar e informar de la co-administración con otros fármacos o plantas medicinales	16	9	12	10	10	9	1
Reforzar la educación sanitaria: información sobre hábitos de vida saludables y manejo de efectos adversos	15	14	11	18	21	11	7
Atender a las consultas realizadas por el paciente: ofrecer información oral y escrita	1	0	0	2	5	2	0
Modificar aptitudes respecto al tratamiento	0	0	0	4	5	2	0
Evaluar conjuntamente con el médico los pacientes con baja adherencia	0	0	0	0	1	1	0
Modificar pauta (frecuencia o dosis)	4	3	0	8	1	2	1
Evaluar con el médico los pacientes con efectos adversos importantes	0	2	1	0	1	1	0
Añadir, retirar o sustituir un medicamento según necesidad y para evitar duplicidades e interacciones farmacológicas significativas	3	5	1	2	4	1	1
Aclarar una orden médica confusa	0	0	1	1	0	0	0

4.2.5.2. Análisis de las intervenciones totales

Se realizaron un total de 362 intervenciones, lo que supuso 2,7 intervenciones por paciente. De éstas, 111 fueron realizadas en la primera entrevista, 173 en la segunda y 78 en la tercera.

En la Tabla 34, se muestra la clasificación de las intervenciones según el tipo y el destinatario (dirigida al paciente o al médico). La intervención más frecuente a lo largo de todo el seguimiento fue el refuerzo de la educación sanitaria, ofreciendo consejos de una vida saludable y prevención y manejo de efectos adversos de forma adicional a la información sistematizada que ya se daba a los pacientes en cada visita. Estas intervenciones representaron el 38,1% (n=138). La siguiente intervención más prevalente fue revisar e informar de la administración con otros fármacos y plantas medicinales con un 30,4% (n=110).

Respecto a las intervenciones enfocadas al paciente, cabe destacar la mejora de la adherencia. Se realizaron 12 intervenciones, reforzando la importancia de la misma, en pacientes que se identificaron como mal adherentes o con alta probabilidad de mala adherencia. En cuanto a las intervenciones dirigidas al médico, la más frecuente fue la modificación de la pauta posológica, que representó el 6,1% de las intervenciones totales. En total, 306 (84,5%) intervenciones fueron dirigidas directamente al paciente, mientras que las 56 (15,5%) restantes fueron dirigidas al médico.

Tabla 34. Clasificación del total de intervenciones realizadas en las distintas visitas durante el seguimiento.

TIPO DE INTERVENCIÓN	Nº DE INTERVENCIONES (%)			
	BASAL	1er MES	6º MES	TOTAL
PACIENTE				
Corregir la administración incorrecta de fármacos en relación a las restricciones dietéticas	21 (18,9%)	7 (4,0%)	8 (10,2%)	36 (9,9%)
Revisar e informar de la co-administración con otros fármacos o plantas medicinales	60 (54,1%)	30 (17,3%)	20 (25,6%)	110 (30,4%)
Reforzar la educación sanitaria: información sobre hábitos de vida saludables y manejo de efectos adversos	0 (0,0%)	101 (58,4%)	37 (47,4%)	138 (38,1%)
Atender a las consultas realizadas por el paciente: ofrecer información oral y escrita	0 (0,0%)	6 (3,5%)	4 (5,1%)	10 (2,8%)
Modificar aptitudes respecto al tratamiento	0 (0,0%)	11 (6,4%)	1 (1,3%)	12 (3,3%)
MÉDICO				
Evaluar conjuntamente con el médico los pacientes con baja adherencia	0 (0,0%)	2 (1,2%)	1 (1,3%)	3 (0,9%)
Modificar pauta (frecuencia o dosis)	13 (11,7%)	7 (4,0%)	2 (2,6%)	22 (6,1%)
Evaluar conjuntamente con el médico a los pacientes con efectos adversos importantes	8 (7,2%)	3 (1,7%)	2 (2,6%)	13 (3,6%)
Añadir, retirar o sustituir un medicamento según necesidad y para evitar duplicidades e interacciones farmacológicas significativas	9 (8,1%)	6 (3,5%)	1 (1,3%)	16 (4,3%)
Aclarar una orden médica confusa	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (2,6%)	2 (0,6%)
TOTAL	111	173	78	362

El porcentaje de aceptación de las intervenciones fue del 88,8% (Tabla 35). La intervención con mayor aceptación fue la información tras una consulta realizada por el propio paciente y el refuerzo de la educación sanitaria (100%) y la de menor aceptación fue la intervención dirigida a los médicos respecto a la modificación de la posología (64,5%). En las intervenciones dirigidas a los pacientes la aceptación fue de un 92,9% y en las realizadas a los médicos de un 71,3 %.

Tabla 35. Aceptación de las intervenciones realizadas.

TIPO DE INTERVENCIÓN	ACEPTACIÓN
Corregir la administración incorrecta de fármacos en relación a las restricciones dietéticas	94,4%
Revisar e informar de la co-administración con otros fármacos o plantas medicinales	82,7%
Reforzar la educación sanitaria: información sobre hábitos de vida saludables y manejo de efectos adversos	100,0%
Atender a las consultas realizadas por el paciente: ofrecer información oral y escrita	100,0%
Modificar aptitudes respecto al tratamiento	72,7%
Evaluar conjuntamente con el médico a los pacientes con baja adherencia	80,0%
Modificar pauta (frecuencia o dosis)	64,5%
Evaluar conjuntamente con el médico a los pacientes con efectos adversos importantes	81,0%
Añadir, retirar o sustituir un medicamento según necesidad y para evitar duplicidades e interacciones farmacológicas significativas	69,2%
Aclarar una orden médica confusa	82,7%
Total	88,8%

El porcentaje de aceptación varía también a lo largo del seguimiento siendo de un 90,9% a nivel basal, 96,5% en el primer mes y 88,3% en el sexto mes.

4.2.6. Permanencia

En cuanto al número de pacientes que finalizaron el periodo de seguimiento, en el grupo control, el 33,0% continuaban el tratamiento a los 6 meses respecto a un 55,2% en el grupo intervención, siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$). Respecto a las causas por las cuales no continuaron el tratamiento, en ambos grupos la causa principal de discontinuación fue la progresión tumoral (Tabla 36).

Tabla 36. Causas de discontinuación del tratamiento antineoplásico.

		GRUPO CONTROL Nº pacientes (%)	GRUPO INTERVENCIÓN Nº pacientes (%)	TOTAL Nº pacientes (%)
Causas de interrupción del tratamiento	Efectos adversos	18 (23,4)	18 (30,0)	36 (26,3)
	Progresión	29 (37,7)	24 (40,0)	53 (38,7)
	Exitus	13 (16,9)	11 (18,3)	24 (17,5)
	Desconocido	17 (22,0)	7 (11,7)	24 (17,5)

Se realizó un análisis multivariante para ver la asociación entre las variables edad, sexo, ECOG y diagnóstico con la permanencia y también con las causas de interrupción de tratamiento. No se encontraron diferencias significativas con la edad ($p=0,296$), ni con el sexo ($p=0,986$), ni con el ECOG ($p=0,309$) respecto a la permanencia. Se encontraron diferencias en la permanencia con el diagnóstico, únicamente significativas entre los pacientes con cáncer de pulmón y LMC. Los pacientes con cáncer de pulmón tuvieron la menor permanencia a los seis meses (26%) y aquellos con LMC la mayor (69%) ($p=0,012$). Respecto a las causas de interrupción de tratamiento, no se encontraron diferencias significativas con la edad, sexo y ECOG. Destacó la suspensión del fármaco por efectos adversos en los pacientes con cáncer hepático (50,0%) ($p=0,013$).

Se analizó la permanencia por subgrupos de ANEOs (Tabla 37), encontrando diferencias estadísticamente significativas entre ellos ($p=0,007$). Erlotinib + gefitinib tienen una alta tasa de discontinuación (73,8%) y una alta tasa de mortalidad (27,1%), mientras que en el grupo tratado con dasatinib + nilotinib + imatinib permanecen en tratamiento el 68,8% de los pacientes. Respecto a las causas de discontinuación no hay diferencias estadísticamente significativas entre los ANEOs. Predomina la suspensión del antineoplásico por efectos adversos en el grupo de talidomida + lenalidomida y en el sorafenib.

Tabla 37. Discontinuaciones en el tratamiento antineoplásico y sus causas clasificadas por subgrupos de antineoplásicos orales.

		ABIRATERONA	DASATINIB+ NILOTINIB+ IMATINIB	ERLOTINIB+ GEFITINIB	TALIDOMIDA+ LENALIDOMIDA	SUNITINIB+ PAZOPANIB	SORAFENIB	EVEROLIMUS
Nº pacientes que continúan tratamiento a los 6 meses (%)	Sí	13 (48,1)	22 (68,8)	17 (26,2)	22 (48,9)	18 (50,0)	16 (48,5)	4 (40,0)
	No	14 (51,9)	10 (31,2)	48 (73,8)	23 (51,1)	18 (50,0)	17 (51,5)	6 (60,0)
Causas de interrupción del tratamiento N (%)	Efectos adversos	2 (14,3)	4 (40,0)	3 (6,3)	11 (47,8)	7 (38,9)	10 (58,9)	2 (33,3)
	Progresión	7 (50,0)	1 (10,0)	24 (50,0)	7 (30,4)	6 (33,3)	3 (17,6)	2 (33,3)
	Exitus	4 (28,6)	3 (30,0)	13 (27,1)	2 (8,7)	3 (16,7)	1 (5,9)	1 (16,7)
	Desconoci-do	1 (7,1)	2 (20,0)	8 (16,6)	3 (13,0)	2 (11,1)	3 (17,6)	1 (16,7)

Se comparó de nuevo la permanencia en los grupos de ANEOs estratificados en grupo control y grupo intervención. Se encontraron diferencias significativas entre el grupo control e intervención en el grupo del erlotinib + gefitinib ($p=0,001$), en los que la permanencia en el tratamiento aumentó en un 48,2% en el grupo intervención. La permanencia aumentó también en lenalidomía + talidomida, sunitinib + pazopanib y sorafenib, pero las diferencias no fueron significativas.

Respecto a las causas de discontinuación de tratamiento por ANEOs y estratificadas en el grupo control e intervención, las diferencias no fueron significativas. Disminuyó la interrupción por efectos adversos en un 18% en el grupo de sunitinib + pazopanib y un 31% en el sorafenib.

4.3. SEGUIMIENTO NUTRICIONAL

4.3.1. Descripción de los pacientes

En el seguimiento nutricional, se incluyeron 62 pacientes que iniciaron tratamiento con un ITK, de los cuales 34 (55%) completaron el seguimiento completo. Las causas de no finalización fueron las siguientes: 10 suspensiones por progresiones tumorales, 9 suspensiones de tratamiento por efectos adversos, 6 éxitos, 2 abandonos del seguimiento nutricional y 1 cambio de fármaco a un ITK de ensayo clínico.

En cuanto a las características demográficas, 52% fueron hombres, la mayoría de pacientes presentaron un ECOG 0 (74%) y el tumor renal fue el diagnóstico más prevalente (45%). Respecto a las variables farmacoterapéuticas, predominó la 1ª línea de tratamiento (74%), y los pacientes del estudio tenían prescritos los siguientes ITK: sunitinib (29%), sorafenib (23%), pazopanib (19%), imatinib (16%) y gefitinib (13%).

4.3.2. Variables antropométricas y nutricionales

El seguimiento nutricional se describe en la Tabla 38. El peso e IMC disminuyeron a lo largo del seguimiento. En el primer mes, se encontraron reducciones significativas en el IMC (29 a 27 kg/m²). Además, tras un mes de tratamiento las kcal consumidas disminuyeron siendo inferiores al gasto energético total, disminuyendo también la escala de apetito y obteniendo el valor más alto en la puntuación VSG-GP. Las diferencias no fueron significativas en la prueba T de student en ninguno de los casos. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre el ECOG y el resto de variables, mediante la prueba no paramétrica de Mann-Whitney.

Tabla 38. Características antropométricas y nutricionales durante los seis meses de seguimiento.

VARIABLES	BASAL	1er MES		3er MES		6º MES	
	Media (DE)	Media (DE)	p	Media (DE)	p	Media (DE)	p
% de Pérdida de peso	2,19 (4,95)	1,48 (2,15)	0,86	1,21 (1,48)	0,73	1,092 (1,12)	0,25
Puntuación VSG-GP	7,4 (4,2)	8,4 (6,2)	0,89	7,1 (6,6)	0,41	6,2 (4,9)	0,95
Peso (Kg)	74,4 (16,4)	74,1 (16,9)	0,10	73,0 (16,3)	0,37	71,9 (15,8)	0,63
IMC (kg/m ²)	29,4 (7,7)	27,6 (5,1)	0,03	25,6 (7,1)	0,08	24,6 (9,7)	0,12
Fuerza (N)	23,5 (9,4)	23,6 (10,0)	0,67	23,7 (10,8)	0,86	23,5 (11,5)	0,70
GET (kcal)	1.987 (399)	1.995 (361)	0,65	1.927 (544)	0,68	1.870 (429)	0,30
Kcal. Consumidas	2.415 (1.136)	1.858 (485)	0,78	1.929 (634)	0,78	1.904 (459)	0,43
Apetito (EVA)	5,62 (1,93)	5,34 (1,78)	0,69	5,45 (2,26)	0,66	5,61 (1,79)	0,77

DE: desviación estándar; VSG-GP: valoración subjetiva global generada por el paciente; EVA: escala visual analógica; GET: Gasto Energético Total; IMC: Índice de Masa Corporal; kcal: kilocalorías

A partir de la VSG-GP, se obtuvo el cambio en el peso en los tres meses anteriores al inicio del tratamiento en los 62 pacientes. De ellos, el 29% habían perdido peso, de los cuales dos pacientes habían perdido más de un 5% y tres pacientes más de un 10%. Globalmente, la media de pérdida de peso en los tres meses anteriores al inicio de tratamiento fue del 2,2%.

Tras un mes de tratamiento un 62,1% de los pacientes perdió peso, 55,5% al tercer mes y 70,6% al sexto mes. La pérdida de peso en cada consulta no se asoció a los niveles de albúmina plasmática según la correlación de Rho Spearman. Sin embargo, los pacientes que habían perdido peso antes del inicio del tratamiento tuvieron mayor probabilidad de perder peso en las consultas sucesivas ($p < 0,05$).

En la Tabla 39 se muestran el número de pacientes clasificados en las tres categorías de la VSG-GP. Entre un 6-17% de los pacientes sufrió algún grado de desnutrición durante el seguimiento, y dos pacientes presentaron malnutrición severa (categoría C) en el tercer mes. No se encontró asociación entre la clasificación basal de la VSG-GP con el ECOG del paciente y sí con el porcentaje de pérdida de peso.

Tabla 39. Clasificación de los pacientes en las categorías del VSG-GP a lo largo de los 6 meses de seguimiento.

VSG-GP	BASAL N (%)	1er MES N (%)	3er MES N (%)	6ºMES N (%)
Categoría A	56 (90,3%)	48 (82,8%)	38 (90,4%)	33 (94,1%)
Categoría B	6 (9,7%)	10 (17,2%)	2 (4,8%)	1 (5,9%)
Categoría C	0	0	2 (4,8%)	0

Categoría A: estado nutricional adecuado, Categoría B: moderadamente desnutridos o con riesgo de desarrollar desnutrición, Categoría C: malnutrición severa, VSG-GP: Valoración Subjetiva Global Generada por el Paciente.

4.3.3. Variables analíticas

En cuanto a los parámetros bioquímicos y hematológicos evaluados, no se encontraron diferencias significativas a lo largo del seguimiento en las siguientes variables: glucosa, ácido úrico, ALT, AST, bilirrubina, fosfatasa alcalina, lactato deshidrogenasa, amilasa pancreática, creatinina, urea, proteínas, albúmina, triglicéridos, lipoproteínas de alta densidad, lipoproteínas de baja densidad, índice de aterogenicidad, sodio, potasio, cloruro, hierro, cobre, zinc, vitamina A, folato, pre-albúmina, ferritina, TSH, T4 libre, hormona paratiroidea, Hb, hematocrito, volumen corpuscular medio y plaquetas. En el primer mes, se encontraron disminuciones significativas en Gamma glutamil transpeptidasa (101 a 84 UI/L), colesterol (203 a 186 mg/dL), calcio (9,4 a 9,1 mg/dL), magnesio (2,0 a 1,9 mg/dL), fosfato (3,1 a 2,7 mg/dL) y vitamina D (16,5 a 14,5 mcg/dL) y E (1672 a 1468 mcg/dL). En el tercer mes, destacó el descenso estadísticamente significativo en los leucocitos ($8,4$ a $5,8 \times 10^3$ mCL) y vitamina B12 (515 a 387 ng/L). Finalmente, en el sexto mes hubo un aumento significativo de la transferrina (240 a 268 mg/dL) y los valores de calcio, magnesio y fosfato no recuperaron sus valores basales.

4.3.4. Variables de calidad de vida: cuestionario EORTC QLQ-30

En la Tabla 40 se presentan los datos del cuestionario EORTC QLQ-30 medido en todas las consultas nutricionales. Respecto a las escalas funcionales, las peores puntuadas en todo el seguimiento fueron la escala emocional (69,8 puntos al inicio de tratamiento) y la escala global de salud (64,5 puntos al inicio de tratamiento que disminuyó hasta 59,9, valor mínimo del estudio). Todas ellas obtuvieron su peor puntuación tras 3 meses del inicio de tratamiento.

Tabla 40. Puntuación del cuestionario EORTC QLQ-30 durante los 6 meses de seguimiento nutricional.

ESCALAS	BASAL	1er MES		3er MES		6º MES	
	Media (DE)	Media (DE)	p	Media (DE)	p	Media (DE)	p
Escala funcional física	81,5 (21,3)	80,0 (20,2)	0,55	77,4 (23,8)	0,11	81,9 (22,4)	0,48
Escala funcional de rol	83,3 (28,9)	80,8 (29,7)	0,62	73,9 (31,3)	0,27	81,5 (27,9)	0,37
Escala funcional emocional	69,8 (37,6)	79,5 (17,7)	0,20	75,7 (20,1)	0,88	81,5 (15,3)	0,93
Escala funcional cognitiva	84,6 (20,1)	89,7 (21,6)	0,32	85,5 (18,3)	0,22	85,2 (18,0)	0,42
Escala funcional social	82,1 (26,5)	(84,0) (25,2)	0,88	79,0 (23,1)	0,52	87,0 (24,6)	0,79
Escala global de salud	64,5 (22,2)	59,9 (21,9)	0,12	60,5 (19,3)	0,21	69,4 (15,4)	0,64
Fatiga	27,6 (22,5)	30,3 (24,3)	0,52	32,4 (24,1)	0,61	21,6 (20,3)	0,27
Náuseas/ Vómitos	0,6 (3,2)	4,5 (8,9)	0,02	6,5 (16,5)	0,06	3,7 (9,1)	0,10
Dolor	17,9 (22,1)	22,4 (24,0)	0,60	25,4 (27,0)	0,21	20,4 (27,1)	0,30
Disnea	12,3 (22,9)	9,0 (17,8)	0,07	14,5 (24,3)	0,58	11,1 (22,9)	0,59
Insomnio	23,5 (27,4)	14,1 (27,0)	0,13	21,7 (23,8)	0,97	22,2 (28,0)	0,89
Pérdida apetito	22,2 (26,1)	23,1 (27,9)	0,66	23,2 (30,9)	0,95	14,8 (20,5)	0,19
Estreñimiento	11,1 (20,7)	7,7 (19,6)	0,24	8,7 (18,0)	0,39	1,9 (7,9)	0,14
Diarrea	9,9 (22,3)	20,5 (29,9)	0,18	27,5 (25,9)	0,00	31,5 (21,3)	0,00
Problemas económicos	8,6 (21,9)	9,0 (24,1)	0,58	13,6 (30,3)	0,06	11,1 (25,6)	1,00

DE: Desviación estándar

La evolución de la puntuación en la escala de los síntomas del EORTC QLQ-30 se representa en la Tabla 40, donde se encontraron diferencias significativas entre la incidencia de la distinta sintomatología y su evolución a lo largo del tiempo. Globalmente, los síntomas más frecuentes al inicio del tratamiento fueron la fatiga, el insomnio y la pérdida de apetito. Todos ellos fueron en aumento hasta el tercer mes, en el que predominaron la fatiga, el insomnio y la diarrea. Respecto a los trastornos gastrointestinales, las náuseas y vómitos estaban presentes al inicio del tratamiento en un 1% de los pacientes y al tercer mes alcanzó el 6% de los mismos. La diarrea sufrió un aumento progresivo y estuvo presente en el 32% de los pacientes en el sexto mes de tratamiento. El dolor, la fatiga y la pérdida de apetito se mantuvieron constantes alcanzando un valor máximo en el tercer mes mientras que el estreñimiento mostró una clara tendencia a la disminución.

4.4. CARACTERÍSTICAS HUMANÍSTICAS

4.4.1. Calidad de vida

Se realizó el cuestionario EORTC QLQ-30 a todos los pacientes del grupo intervención, concretamente las dos preguntas de salud global, tanto en la visita basal como en el primer y sexto mes de tratamiento. En el Gráfico 18, se exponen los resultados de la evolución de la escala global del cuestionario EORTC QLQ-30 (mínimo 1, máximo 7), siendo el momento de menor calidad de vida el primer mes de tratamiento. No obstante, las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

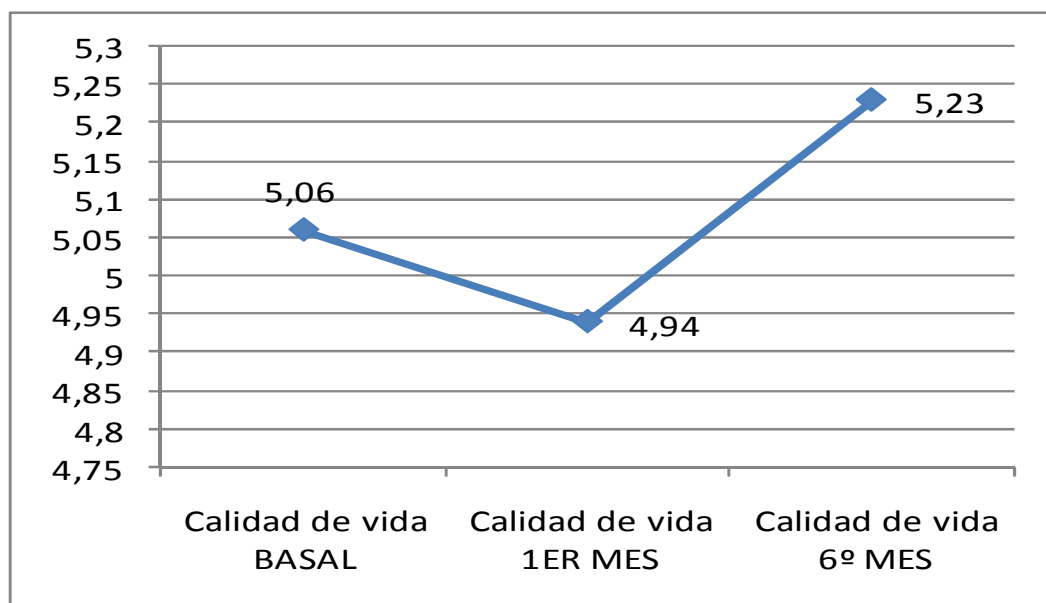


Gráfico 18. Evolución media de la calidad de vida (salud global) en el grupo intervención.

4.4.2. Satisfacción con el Programa de seguimiento farmacoterapéutico

En la Tabla 41, se exponen los resultados de la encuesta de satisfacción de los pacientes con el SFT realizada en el sexto mes de tratamiento. Se obtuvo un índice de respuesta del 81,8%.

Tabla 41. Satisfacción de los pacientes con el seguimiento farmacoterapéutico.

PREGUNTAS	Media	DE	Rango (0-10)
1. ¿Ha estado el farmacéutico disponible cuando usted lo ha requerido?	9,50	0,86	6-10
2. Valore la cortesía respeto y amabilidad del farmacéutico	9,60	0,85	6-10
3. Valore la eficacia, profesionalidad y capacidad de resolución de los problemas relacionados con los medicamentos	9,40	0,97	6-10
4. Valore la información y claridad en la exposición	9,33	1,12	5-10
5. La consulta le aporta mayor seguridad en cuanto al manejo de los efectos adversos de sus medicamentos	9,33	1,03	6-10
6. La consulta le aporta mayor garantía de una correcta administración de sus medicamentos	9,47	0,86	7-10
7. La consulta con el farmacéutico le ayuda a comprender la explicación dada por su médico	9,53	0,86	7-10
8. Valore sus satisfacción global con el servicio recibido	9,57	0,77	7-10
9. Le parece útil que le haya atendido un farmacéutico	9,80	0,61	8-10
10. Recomendaría usted esta consulta a otros pacientes	9,83	0,46	8-10

DE: desviación estándar

Las respuestas fueron muy satisfactorias siendo los aspectos más puntuados la utilidad de la consulta con el farmacéutico y la recomendación de este programa a otros pacientes.

5. DISCUSIÓN

5.1. DESARROLLO DEL PROGRAMA DE SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO

Actualmente existe la necesidad de desarrollar programas de SFT como una de las principales actividades clínicas del farmacéutico, en la cual el paciente es el principal beneficiario. El desarrollo de los ANEOs ha revolucionado el cuidado del paciente onco-hematológico y ha sido necesario cambiar los sistemas de dispensación, administración y educación al paciente. Por un lado, la administración oral hace que se generen nuevos problemas de adherencia, efectos adversos e interacciones¹⁵. Por otro lado, la cronificación de algunos de estos pacientes, y consecuentemente su edad avanzada y polimedicación (nuestros pacientes tuvieron una media de 65 años y 5 fármacos concomitantes), hacen que sean pacientes muy susceptibles de presentar PRM¹⁶¹. Conocer los fármacos implicados y los factores de riesgo son elementos esenciales a la hora de establecer sistemas para su prevención y manejo. Este aspecto es especialmente importante si tenemos en cuenta que el número de ANEOs comercializados es cada vez mayor y los trabajos publicados son escasos. Además, los ANEOs son medicamentos de estrecho margen terapéutico e incluidos en la lista de medicamentos de alto riesgo del Institute for Safe Medication Practices³⁸.

Un informe acerca de los errores de medicación en los ANEOs publicado por la *National Patient Safety Agency*, obliga a la prescripción de los mismos en el contexto de un protocolo y un plan de tratamiento, a su monitorización, a la validación por parte de un farmacéutico y a informar a los pacientes de forma oral y escrita en los inicios de tratamiento⁴⁰. Por todo lo expuesto, es de gran importancia desarrollar un procedimiento para la dispensación y seguimiento de los pacientes onco-hematológicos tratados con ANEOs.

Una revisión de Cochrane sobre el papel concreto del farmacéutico, que incluyó 25 estudios y 40 farmacéuticos, demostró una disminución en las admisiones e ingresos en urgencias, en las visitas no programadas y en el coste de los medicamentos¹⁶². Otra revisión de este mismo organismo realizó un metanálisis de 36 estudios sobre el papel del farmacéutico en pacientes externos. Se obtuvo una reducción de la incidencia de duplicidades terapéuticas y del número de fármacos prescritos; mejoría de los resultados clínicos, aunque no estadísticamente significativa, y mejora del patrón de prescripción¹⁶³. En EEUU, William R et al, en once farmacias comunitarias

del estado de Iowa, durante un periodo de tres años (2008-2010), realizaron un análisis financiero cuantificando los ingresos totales y los gastos de los servicios farmacéuticos, encontrando que el servicio de *Medication Therapy Management*, servicio farmacéutico similar al seguimiento farmacoterapéutico, aportaba beneficios económicos netos¹⁶⁴. Sin embargo, todavía es necesario estandarizar el SFT y así poder medir resultados económicos, clínicos y humanísticos.

5.1.1. Desarrollo y sistematización del programa de seguimiento farmacoterapéutico

Se han encontrado algunas publicaciones de temas concretos como la adherencia, pero no publicaciones sobre programas de atención farmacéutica en pacientes en tratamiento con ANEOs¹⁶⁵. Para el desarrollo del programa de SFT disponemos de las recomendaciones y mejores prácticas del panel de expertos farmacéuticos publicadas en el informe “Safe handling of oral chemotherapy agents in clinical” y las recomendaciones de la ASCO¹⁶⁶. Un análisis de Debilidades Amenazas Fortalezas y Oportunidades sobre pacientes en tratamiento con ANEOs detectó que las debilidades eran la prescripción, la educación en el manejo de efectos adversos, la automedicación y la adherencia, puntos todos incluidos en nuestro programa¹⁶⁷. El presente procedimiento se ha elaborado siguiendo los estándares de calidad y recomendaciones de la ASCO en cuanto a administración, monitorización y adherencia. Además al tratarse de pacientes externos se ha seguido la metodología del documento de consenso del Foro de Atención Farmacéutica y el documento publicado por la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria en 2002 titulado “Recomendaciones para el desarrollo de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos”^{67,168}. El seguimiento, se ha basado en el método Dáder propuesto por el grupo de Investigación de Atención farmacéutica de la Universidad de Granada⁹⁸. Estos documentos explican cómo realizar el análisis del perfil farmacoterapéutico, la detección de posibles PRM y el diseño y desarrollo de un plan de actuación para la resolución de los mismos. Proponen seguir el modelo de una entrevista semi-dirigida con el paciente, como la elegida en nuestro programa, ya que permite un diálogo abierto entre las partes implicadas.

Los ANEOs definidos en nuestro estudio están aprobados para un total de 11 indicaciones (8 tumores sólidos y 3 hematológicos). En cuanto a la dosificación,

destacó la necesidad de reducción de dosis por alteraciones hematológicas en el caso de nilotinib, dasatinib, imatinib, talidomida y lenalidomida; por insuficiencia renal en la lenalidomida; por alteración hepática en el nilotinib, imatinib, erlotinib, abiraterona y everolimus y por toxicidad cutánea en el sorafenib. Nuestro programa tiene muchos puntos comunes con los planteados para otras patologías^{169,170}. Por ejemplo, un programa de atención farmacéutica para pacientes con artritis reumatoide tratados con terapias biológicas compartía diversas características con el nuestro, como un seguimiento de seis meses, la medida de adherencia mediante el test de Morisky-Green y el registro y manejo adecuado de los efectos adversos¹⁷¹. Al igual que en nuestro programa, el farmacéutico proporcionaba información oral y escrita. Los test de calidad de vida son diferentes ya que en el caso de la artritis utilizaban el cuestionario genérico de perfil de salud SF-36 y el cuestionario de discapacidad funcional Health Assessment Questionnaire y nosotros hemos utilizado el test EORTC QLQ-30, validado en pacientes oncológicos. Por último, en el programa de ANEOs se insiste en las interacciones fármaco-fármaco y fármaco-alimento, más frecuentes que en los fármacos contra la artritis reumatoide. Por último, también se menciona una serie de precauciones comunes a todos los ANEOs, como la utilización de medidas anticonceptivas, dobles en caso de mujeres e incluso tiempo tras la finalización del tratamiento; la manipulación (lavado de manos tras administración); y una adecuada gestión de residuos.

Por último, para prevenir los PRM se requieren métodos estandarizados, sistemáticos y continuos⁷⁵. La práctica profesional individualizada varía con cada paciente y con cada farmacéutico. Sin embargo, las diferencias deben ser mínimas y compatibles, para seguir obedeciendo a un proceso de calidad asistencial equitativo para todos sus beneficiarios. Los procedimientos normalizados que hemos creado así como el checklist garantizan que se mantenga el mismo proceso de asistencia para cada paciente, favoreciendo la continuidad independientemente del farmacéutico. Muchos autores resaltan como parte fundamental la inclusión de las notas de SFT en la historia clínica¹⁷². En nuestro hospital, la comunicación entre médicos y farmacéuticos se puede realizar a través del programa de prescripción electrónica. Además, en dicho programa existe un apartado donde el farmacéutico registra el SFT y queda visible en la prescripción del paciente para el resto de farmacéuticos.

5.1.2. Objetivo del programa de seguimiento farmacoterapéutico

La posición del farmacéutico de hospital en la dispensación de los ANEOs y sus conocimientos farmacológicos lo convierten en el profesional adecuado a la hora de detectar la necesidad, efectividad y seguridad de estos fármacos. No hay datos de programas de SFT integrales lo que aumenta la utilidad del trabajo realizado^{102,173}. Los estudios realizados hasta el momento en el campo de la quimioterapia oral han ido dirigidos a determinar la adherencia a los fármacos y, en los últimos años, también a conocer las interacciones y los efectos adversos. Nuestro estudio pretende desarrollar un programa integral y medir la efectividad y seguridad como variables de la práctica clínica real, además de otros aspectos fundamentales como la adherencia, estado nutricional, calidad de vida y satisfacción; siendo estas últimas variables poco estudiadas en la práctica clínica habitual. Esta evaluación es especialmente importante en los antineoplásicos orales debido al elevado número de moléculas nuevas que se comercializan cada año. En conclusión, además de demostrar la viabilidad de incorporar en la actividad diaria de un Servicio de Farmacia el SFT de los pacientes con ANEOs, es necesario demostrar que este servicio mejora los resultados en salud de los pacientes, para lo cual se llevó a cabo este estudio pre-post.

5.1.3. Evaluación del programa de seguimiento farmacoterapéutico

La selección de un diseño longitudinal pre-post nos ha permitido analizar el impacto del programa de SFT en 134 pacientes diagnosticados de cáncer en tratamiento con ANEOs frente a 115 pacientes que no recibieron SFT. El tamaño de la muestra es muy superior a otros estudios de SFT realizado en un solo centro, como el estudio de seguimiento farmacoterapéutico de pacientes con artropatías en el que se incluyeron 83 pacientes (40 en el grupo control y 43 en el grupo intervención)^{170,171}.

Respecto a la duración del seguimiento de los pacientes, estudios similares con intervención farmacéutica tuvieron una duración temporal idéntica, como el estudio Homer, en el que se revisó la medicación de los pacientes en dos visitas durante los primeros seis meses del alta hospitalaria, y el estudio HeartMes con una duración también de 6 meses^{174,175}. Otros estudios fueron más cortos, como el estudio SCRIP en el que se realizó un SFT durante 16 semanas en pacientes con alto riesgo cardiovascular¹⁷⁶.

5.2. CARACTERÍSTICAS BASALES

5.2.1. Variables sociodemográficas y clínicas

En cuanto a las características de los pacientes incluidos en el estudio, cabe destacar la gran cantidad de hombres incluidos (63,5%). Esto es lógico debido a que la incidencia de cáncer es mayor en hombres (128.550 diagnosticados) que en mujeres (86.984 diagnosticadas) en España, según la Sociedad Española de Oncología Médica en el año 2012. Además, los antineoplásicos orales incluidos en el estudio están indicados para tumores más prevalentes en el hombre, entre ellos, el cáncer de pulmón, segundo cáncer más frecuente en el varón⁶. El cáncer de mama es el tumor más prevalente en la mujer, pero no se trataba con ANEOs durante nuestro periodo de estudio (everolimus ha sido incluido para el tratamiento del cáncer de mama en nuestro hospital en el año 2014, fecha posterior a la realización del estudio). Por consiguiente, en el ámbito de la oncología la distribución de los sexos no es homogénea y; sin embargo, sí se mantiene en el tiempo, siendo igual la proporción del sexo masculino en el 2011 y en el 2013. Un estudio realizado en 25 pacientes con LMC en tratamiento con ITK también presentaba mayoría de hombres (63%) y en otro trabajo que incluyó a 88 pacientes con cáncer hepático en tratamiento con sorafenib, un 75% eran hombres^{177,178}. Ganesan et al mostraron en su estudio de 516 pacientes con imatinib un ratio hombre:mujer de 2:1¹¹⁵.

Respecto a la edad de nuestra muestra, se superó en ambos grupos los 60 años de media, por lo que se confirma que los pacientes en tratamiento con ANEOs son pacientes de edad avanzada. Según el informe del GLOBOSCAN, la incidencia de cáncer en el año 2012 en menores de 65 años fue de 85.427 y en mayores de 65 años de 130.107 casos⁶. La edad fue significativamente superior en el grupo intervención (64 años en el grupo control versus 68 en el grupo intervención). Esto se podría deber al aumento del conocimiento de estos fármacos en la población de edad avanzada que aumenta su prescripción y al aumento de la esperanza de vida en esta población puesto que el grupo intervención fue reclutado dos años más tarde que el grupo control. En un estudio de adherencia realizado en Francia en 43 pacientes con capecitabina, la media de edad fue de 64,5 años y en el estudio de Eliasson et al de pacientes con LMC de 63 años, edades similares a las de nuestro grupo

control^{127,179,180}. Druker et al demostraron que la supervivencia global a los 5 años de los pacientes con LMC en tratamiento con imatinib respecto a interferon y citarabina pasó del 68 al 89%¹⁸¹. Otros estudios también demuestran el aumento de la supervivencia con estos nuevos fármacos^{182,183}.

En conclusión, las características demográficas de ambos grupos son homogéneas, siendo similar el porcentaje de hombres, cercano a 63%, y la edad superior a 60 años y similares a las que se describen en otros trabajos realizados en pacientes en tratamiento con antineoplásicos orales.

En cuanto a las variables clínicas, el 87% de los pacientes de nuestro estudio presentaron otras comorbilidades, donde destacaron la hipertensión y otras patologías cardíacas, cada vez más prevalentes en la sociedad actual. Lees et al, en su análisis de la polifarmacia en el paciente de edad avanzada con cáncer, cifran en el 80% el número de pacientes con cáncer que presentan otras comorbilidades¹⁸⁴. Respecto a la media del número de fármacos, fue de 5 fármacos en la muestra total de nuestros pacientes, similar a otros estudios y confirmando que estamos ante pacientes pluripatológicos y polimedicados¹⁸⁵. Bhattacharya et al estudiaron también los fármacos concomitantes con los ANEOs y obtuvieron en su trabajo una media de 6 medicamentos concomitantes con la capecitabina¹⁸⁶.

Por otro lado, en los resultados obtenidos destaca el elevado número de pacientes con ECOG de 0 y 1. Esto refleja la necesidad de tratar a los pacientes cuando todavía tienen un estado funcional adecuado. Efficace et al analizaron la adherencia de 413 pacientes en tratamiento con imatinib de los cuales el 67,3% tenían un ECOG 0 y el 32,7% restante ECOG de 1 o superior¹⁸⁵. En nuestro estudio, se encontraron diferencias significativas en el ECOG, siendo más numerosos los pacientes ECOG 0 en el grupo intervención. Sin embargo, el ECOG no fue un criterio de exclusión por lo que esta diferencia puede ser debida a un sesgo en la recogida de datos retrospectiva, ya que en las historias clínicas algunos pacientes del grupo control no tenían registrado el ECOG, siendo probablemente los que tuvieran un mejor valor.

5.2.2. Variables farmacoterapéuticas

El diagnóstico más prevalente de nuestro estudio fue el cáncer de pulmón. Actualmente es el tercer cáncer más frecuente para ambos sexos⁶. Saratsiotou et al realizaron un estudio en 99 pacientes tratados con ANEOs y sus diagnósticos más prevalentes fueron el cáncer de mama, pulmón y riñón¹⁸⁷. Para el tratamiento del cáncer de pulmón se dispone de erlotinib y gefitinib. El 41% de los pacientes del grupo control tenían prescrito erlotinib y 2% gefitinib. Esto se debe a que erlotinib fue aprobado por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios en el año 2005, 4 años antes que el gefitinib. Por otro lado, lenalidomida es el segundo fármaco más prescrito tras erlotinib, puesto que el mieloma múltiple es el segundo diagnóstico más prevalente de nuestro estudio. El patrón de prescripción global del estudio fue: erlotinib 19%, lenalidomida 14%, sorafenib 13%, abiraterona 11%, imatinib y sunitinib 10%, gefitinib 7%, everolimus, pazopanib y talidomida 4% y dasatinib y nilotinib 2%. Destaca por un lado, el alto porcentaje de prescripción de abiraterona, únicamente prescrito en el grupo intervención ya que fue incluida en el hospital en el año 2012. Su alta prevalencia en el estudio se debe a que el cáncer de próstata es el segundo cáncer más frecuente considerando ambos sexos en España. Los ANEOs de más reciente comercialización, como el gefitinib, pazopanib y abiraterona, aprobados en 2009, 2010 y 2011 respectivamente, fueron más frecuentes en el grupo intervención. Por lo tanto, de este trabajo, se visualiza una evolución en el patrón de prescripción: en los primeros años basado en erlotinib en cáncer de pulmón y sunitinib en cáncer renal y, un patrón más reciente, basado en gefitinib para cáncer de pulmón y sunitinib, everolimus y pazopanib para cáncer renal.

5.2.3. Variables analíticas

Los datos analíticos fueron obtenidos de los controles rutinarios que se hacían a los pacientes durante la consulta al médico. No se encontró ninguna diferencia clínicamente relevante en el valor analítico entre los grupos, por lo que desde este punto de vista son grupos comparables. Los neutrófilos y plaquetas fueron inferiores en el grupo intervención, aunque no significativamente durante el seguimiento y probablemente debido al mayor número de pacientes con mieloma múltiple.

Al analizar cómo afectan los ANEOS a los valores bioquímicos y hematológicos a lo largo del tiempo, se observaron unos valores relativamente constantes y dentro de los límites clínicos de referencia. Se observó la tendencia a la disminución de neutrófilos y plaquetas durante el seguimiento. El filtrado glomerular, obtenido a partir de la estimación de la fórmula MDRD-4, se mantuvo constante a lo largo del seguimiento en el grupo control y en el grupo intervención, por lo que los ANEOs no parecen afectar a la función renal de los pacientes en la práctica clínica. No obstante, las fichas técnicas de sunitinib, pazopanib, imatinib y lenalidomida mencionan casos de fallo renal y proteinurias^{23,24,26,30}.

5.3. SEGURIDAD Y EFECTIVIDAD RELACIONADAS CON LA FARMACOTERAPIA

5.3.1. Problemas relacionados con los medicamentos

No se han encontrado publicaciones que comparen los errores de medicación de la quimioterapia intravenosa frente a la oral. Encuestas recientes demuestran que tanto profesionales sanitarios como pacientes consideran los ANEOs fármacos seguros^{188,189}. Sin embargo, son conocidos los errores de dosis, la falta de monitorización, la toxicidad y morbilidad de los mismos⁴⁰. Una encuesta realizada a farmacéuticos del *National Cancer Institute* identificó fallos en los patrones de prescripción y en el manejo de los ANEOs¹⁹⁰. Otra encuesta reciente sobre el manejo de la quimioterapia oral confirma que los hospitales en EEUU son conscientes de los PRM relacionados con estos medicamentos y manifiestan la necesidad de realizar un manejo multidisciplinar¹⁹¹.

En nuestro estudio, la detección del número de PRM en el grupo intervención aumentó en un 59% (106 vs. 169), superior al objetivo inicial planteado del 20%. Para mejorar la seguridad de estos fármacos, consideramos imprescindible la visita inicial del SFT ya que es en ésta en la que se detectaron la mayor parte de PRM y es la primera toma de contacto del paciente con el fármaco. Se observó que los pacientes oncológicos presentan un elevado riesgo de sufrir PRM y se detectó al menos un PRM en el 62,2%

de la población del estudio lo que concuerda con los pocos datos publicados por otros autores. En el trabajo de Puts et al en pacientes oncológicos mayores de 65 años, el 62,1% de los pacientes presentaba uno o más PRM⁸⁴.

Cerca del 50% de los PRM detectados, estaban relacionados con interacciones contraindicadas o clínicamente relevantes. Los PRM más frecuentes en nuestro trabajo fueron: interacciones (58,9%), errores de dosis (11,2%) y administración incorrecta del medicamento (11,2%). Bulsink et al detectaron en pacientes oncológicos que aproximadamente la mitad de los PRM se debían a interacciones¹⁹². El Grupo Español para el Apoyo de la Farmacia Oncológica ha creado una aplicación en su página web para chequear las interacciones y ayudar en este punto crítico del seguimiento¹⁹³. La administración incorrecta del fármaco (18,2%) fue más frecuente en el grupo intervención con lo que otro punto crítico del SFT es la información relativa a la administración de los fármacos. Datos similares se obtuvieron en el piloto del proyecto conSIGUE, un trabajo de SFT en farmacias comunitarias en el que se identificaron 298 PRM, de los cuales, los dos más frecuentes fueron la detección de errores de dosis y la presencia de interacciones¹⁹⁴.

5.3.1.1. PRM en los subgrupos de antineoplásicos orales

Los PRM fueron superiores en el grupo de erlotinib + gefitinib, debido al importante número de interacciones, y para lenalidomida debido a los ajustes de dosis necesarios. Como en el resto de literatura encontrada, el número de PRM se asoció a la edad y al número de fármacos concomitantes^{195,196}. La edad media del paciente oncológico es cada vez mayor por lo que habrá que considerar la disfunción de órganos relacionada con la edad y la polimedicación. Conocer el perfil de los PRM en los pacientes oncológicos en tratamiento con ANEOs ayuda a establecer estrategias para prevenirlos y reducir su incidencia¹⁹⁷. Nuestros resultados confirman la importancia de incidir en las interacciones, dosis y forma de administración, descritas en el procedimiento normalizado. Además, es conveniente priorizar el SFT en el paciente polimedicado y sobre todo en aquellos en tratamiento con erlotinib, gefitinib y lenalidomida.

5.3.1.2. Interacciones

A diferencia de lo que ocurre con los fármacos que se administran vía intravenosa, la farmacocinética y farmacodinamia de los ANEOs se ven mucho más afectadas por la alimentación y por otros fármacos¹⁹⁸. El procedimiento de SFT diseñado insistía en la importancia de una adecuada administración. Se preguntó a los pacientes a qué hora tomaban la medicación como parte de los cuestionarios de adherencia y se corrigió cuando fue necesario. Se recomendó la toma con alimentos para favorecer la adherencia excepto cuando existía una restricción dietética específica.

Respecto a las interacciones con otros fármacos, el panel de expertos farmacéuticos en el artículo de Neuss et al ya mencionaba como buena práctica la revisión de toda la medicación de los pacientes onco-hematológicos en cada visita para la detección de interacciones^{166,199}. Se estima que en torno al 60% de los pacientes oncológicos presentan al menos una interacción. En nuestro estudio, se detectaron un total de 173 interacciones entre los ANEOs y el tratamiento crónico habitual. Las diferencias entre el grupo control e intervención fueron significativas. En el grupo intervención, las interacciones fueron más numerosas debido principalmente a que en el proceso de SFT se chequeaba el tratamiento completo del paciente lo que permitía detectar las interacciones de forma prospectiva. Las interacciones se resolvieron mediante suspensiones de fármacos, cambios de fármacos o cambios en los horarios siempre de acuerdo con el médico o el paciente. Se aconsejó a los pacientes el uso de determinados antiinflamatorios no esteroideos o paracetamol en función del antineoplásico prescrito. De hecho, se conocen casos de fallo hepático agudo en pacientes en tratamiento con imatinib, dasatinib o sorafenib junto con paracetamol⁵⁵. Además, en los pacientes con abiraterona y antihipertensivos, se aconsejó que se midieran la tensión a diario y acudieran a su médico de cabecera en caso de dos aumentos consecutivos en el valor de la misma. Otros trabajos, como el de Banna et al e Irshad et al, en pacientes con quimioterapia oral, también han detectado numerosas interacciones con los ANEOs, en concreto con erlotinib e imatinib^{13,200}. Los inhibidores de la tirosin kinasa (especialmente erlotinib, imatinib, lapatinib y pazopanib) son los fármacos con más interacciones farmacológicas descritas, muchas de ellas con consecuencias clínicas graves²⁰¹. Por último, lenalidomida y talidomida, como ya se describió en la revisión de Sánchez Gómez et al, fueron los principios activos con menor probabilidad de ocasionar interacción²⁰¹. En base a los resultados obtenidos, a

la severidad y a la evidencia científica que avale las interacciones, se han creado alertas en la prescripción electrónica del hospital.

Respecto a los fármacos concomitantes, el grupo de fármacos con un mayor número de interacciones con los ANEOs en nuestro estudio fueron los IBPs. Algunas interacciones detectadas en nuestro estudio son ampliamente conocidas; por ejemplo, erlotinib tiene una absorción pH dependiente, a menor pH mayor absorción, lo que se traduce en que numerosos fármacos que aumentan el pH, como el pantoprazol o los antiácidos, deben evitarse¹⁸⁰. Aún así, se han detectado prescripciones con pantoprazol y erlotinib. En la tesis de Aguilera sobre interacciones en antineoplásicos orales, los IBPs y antiácidos fueron también los medicamentos con mayor número de interacciones y el ANEO implicado en un mayor número de interacciones fue también el erlotinib²⁰². En el estudio de Wong et al, se analizaron 32 ANEOs y se detectó que los medicamentos más frecuentemente implicados en las interacciones medicamentosas con los ANEOs eran los anticoagulantes (53,6%), lo que difiere de nuestro estudio que fue del 8,7%²⁰³. Esta diferencia y otras detectadas se deben en parte a diferentes ANEOs incluidos en los estudios y parte a distintas poblaciones. Por otro lado, Bhattacharya et al demostraron la insatisfacción de los pacientes respecto al desconocimiento de si podían tomar los ANEOs con unos fármacos o no¹⁷⁹. Por lo tanto, el farmacéutico juega un papel detectando interacciones e informando a los pacientes de la posible co-administración con otros fármacos.

Gravedad de las interacciones

El 15% de las interacciones fueron clasificadas como interacciones X, es decir interacciones contraindicadas. En el grupo control, se detectaron retrospectivamente 20 interacciones tipo X que no fueron resueltas aunque se desconoce si tuvieron repercusión en los pacientes. Las 6 interacciones tipo X en el grupo intervención fueron resueltas tras su identificación por el farmacéutico. En un estudio del 2014, Bayraktar-Ekincioglu et al detectaron 229 interacciones en 126 pacientes oncológicos externos, de las cuales un 23% fueron clasificadas como "high risk"¹⁸⁶. La tasa de prevalencia es similar a la nuestra, sin embargo, la gravedad es superior a la de nuestro estudio posiblemente debido a una mayor edad media de los pacientes en el estudio de Bayraktar-Ekincioglu y a un sistema de clasificación en tres categorías en lugar de 5. Uno de los estudios más recientes llevados a cabo por van Leeuwen et al concluyó que el 16% de los pacientes presentaba al menos una interacción de tipo mayor que podría tener efectos nocivos⁵⁶.

En septiembre 2013, fue publicada la guía de interacciones titulada “Conciliación en el paciente oncológico”⁵⁵. Nuestro estudio es de gran interés ya que identificó los fármacos con más probabilidad de interactuar con los antineoplásicos y previno las interacciones. Entre ellos destacó el grupo terapéutico del sistema digestivo (25,4%) y cardiovascular (17,3%) y en cuanto a los ANEOs, destacaron el erlotinib y gefitinib. Por consiguiente, es imprescindible conocer el tratamiento completo de estos pacientes en la visita inicial para así detectar a tiempo las interacciones.

5.3.2. Resultados negativos asociados a la medicación

En el ámbito hospitalario, varios estudios coinciden en que la realización del seguimiento farmacoterapéutico previene la aparición de RNM^{204,205}. En nuestro estudio, hubo un total de 523 RNM, de los cuales, 275 fueron RNM potenciales, es decir, se asociaron a problemas relacionados con los medicamentos evitables y 248 RNM intrínsecos a los propios fármacos. Los resultados del análisis de Gómez MA et al, en el que cuatro farmacéuticos realizaron una revisión durante seis meses de 422 pacientes polimedicados ambulatorios, identificaron 245 RNM²⁰⁶. Es un resultado menor al nuestro ya que nuestra población es exclusivamente oncológica y muchos de nuestros RNM se deben al carácter tóxico de los ANEOs. El 90% de nuestra población de estudio presentó un RNM que se asoció al número de fármacos concomitantes, es decir, cuanta más medicación tenía un paciente, mayor probabilidad de tener un RNM presentaba. Esta asociación también fue encontrada en el trabajo de Viele et al sobre el papel de los profesionales sanitarios en los pacientes con quimioterapia oral²⁰⁷.

En nuestro estudio, se detectaron 2,10 RNM/paciente. Divididos por grupos, se obtuvo 1,85 RNM/paciente en el grupo control y 2,31 RNM/paciente en el grupo intervención, siendo la diferencia significativa debido a la mayor detección de los PRM y efectos adversos en el SFT prospectivo realizado por el farmacéutico. Ernst et al y Vicktil et al registraron 2,0 RNM/paciente y 2,3 RNM/paciente respectivamente, en pacientes tratados por especialistas en reumatología^{156,208}. En estudios de otras patologías, realizados también por el Servicio de Farmacia en pacientes externos, se detectaron 2,4 RNM/paciente, en el tratamiento para la hepatitis B, C, fibrosis quística y VIH⁸². Además de los estudios citados, destaca el de Del GLio et al en el que se analizaron

retrospectivamente los motivos de ingreso de pacientes oncológicos. Obtuvieron que el 11% de los pacientes ingresó como consecuencia de un RNM.

5.3.2.1. Clasificación de RNM

Se ha elegido la clasificación de RNM propuesta por el Tercer Consenso de Granada, ya que ha sido validada y utilizada en diversas publicaciones de nuestro ámbito^{67,95}. Siguiendo esta clasificación, un 81% de los RNM identificados fueron de seguridad, un 18% de efectividad y un 1% de necesidad. Casi todos los RNM encontrados fueron tipo 3 y 5 (un total de 84 y 400 respectivamente), es decir, fueron RNM no dosis dependientes. Existe una variabilidad importante en la distribución de RNM respecto a otros estudios en los que predominan los RNM de efectividad y de necesidad, como el estudio de García V et al en los Servicios de Urgencias o el de Bicas et al en pacientes ambulatorios^{82,205}. Estas diferencias se pueden deber, como ya hemos comentado, a la alta toxicidad de los ANEOs que hacen aumentar los RNM de seguridad y su alto potencial de interacción que aumenta los RNM de eficacia. Además, debemos tener en cuenta que algunos de los estudios mencionados se realizaron con una metodología distinta a la Dáder y los pacientes estaban en tratamiento con fármacos convencionales muy experimentados, tales como antihipertensivos o hipoglucemiantes, cuyo perfil de seguridad es mejor y más conocido. Sin embargo, en la tesis de Domingo, que también utilizó la metodología Dáder y los pacientes recogían su medicación en el Servicio de Farmacia, el tipo de RNM más frecuente fue el RNM de seguridad¹⁷¹. Igualmente, en la tesis de la Aguilera sobre interacciones en ANEOs, que incluyó a 614 pacientes, los RNM más destacados fueron los de inseguridad no cuantitativa (tipo 5)²⁰².

A diferencia de los PRM, el mayor número de RNM fue detectado en la visita tras un mes de tratamiento (n=235), debido al gran número de efectos adversos que aparecen en las primeras semanas del inicio del tratamiento antineoplásico. No obstante, la cantidad de RNM detectados en la primera visita, es decir, en la consulta basal, no fue despreciable (n=181). El número de RNM disminuyó en el sexto mes. Sin embargo, supuso el 21% del total de RNM detectados, lo que indica la necesidad de mantener el SFT a lo largo del tiempo.

5.3.2.2. RNM en los subgrupos de antineoplásicos orales

A nivel basal y en el primer mes, se detectaron mayor número de RNM en el grupo erlotinib + gefitinib, y en el sexto mes, en el grupo dasatinib + imatinib + nilotinib. La mayoría de los RNM de necesidad se debieron a la falta de antiagregación en los pacientes con lenalidomida. En caso de analizar por el número de pacientes, el grupo con mayor número de RNM/paciente fue el sorafenib. Por consiguiente, se debe priorizar a los pacientes en tratamiento con sorafenib y la identificación de RNM de inseguridad no cuantitativa, mayoritarios en todos los ANEOs.

5.3.3. Efectos adversos

El panel internacional de expertos farmacéuticos definió en el proceso del manejo seguro de la quimioterapia oral y, más concretamente, respecto a la educación al paciente, unas recomendaciones de lo que se debe y lo que no se debe hacer. Entre lo que el paciente debe hacer, se incluye escribir un diario de los efectos adversos y señalar una serie de EA alarmantes que, en caso de que se produzcan, el paciente debe llamar al profesional sanitario. Entre lo que no se debe hacer, indican que no se debe asumir que los ANEOs sean fármacos seguros¹⁶⁶.

5.3.3.1. Incidencia

En comparación con la quimioterapia convencional, los ANEOs son más específicos y producen menos EA; aun así, presentan EA por la propia naturaleza de la molécula y su mecanismo de acción y pueden ser tan angustiosos para los pacientes como los provocados por la quimioterapia intravenosa. En nuestro trabajo, estuvieron presentes en el 82% de los pacientes en el primer mes y en el 78% en el sexto mes. Se observó además que tener un efecto adverso en el primer mes está relacionado con tenerlo en el sexto, por lo que es muy importante el manejo de los mismos desde el principio. En nuestro programa, la segunda entrevista del SFT tras un mes de tratamiento se centra en los EA experimentados por el paciente, ya que la mayoría de éstos tienen lugar en las primeras semanas de tratamiento⁴⁵. Según la bibliografía, la incidencia global de EA relacionados con estos tratamientos suele estar alrededor de un 80%, con una gravedad de 1 o 2 según la clasificación CTCAE²⁰⁹. La revisión de Cornelison et al,

sobre el manejo de efectos adversos de los inhibidores tirosin kinasa en pacientes con LMC, detectó EA en el 92% de los pacientes en tratamiento con imatinib⁴⁷. Tal es su incidencia, que se han publicado unas nuevas guías NCCN para el manejo de los efectos adversos de determinados ITK²¹⁰.

En nuestra muestra, los efectos más prevalentes a lo largo del tratamiento fueron los trastornos gastrointestinales (22%). Este dato no es sorprendente, ya que la tabla de efectos adversos creada para nuestro programa sitúa los trastornos gastrointestinales (náuseas, diarreas y vómitos) entre las reacciones adversas más prevalentes y comunes a todos los ANEOs. De hecho, una de nuestras recomendaciones es la recomendación de la toma de la medicación con comidas siempre que fuera posible, para paliar la sintomatología gastrointestinal y aumentar la adherencia. La revisión de Jabbour et al en pacientes con LMC mostró como EA prevalentes los trastornos gastrointestinales y la fatiga²¹¹; y otro estudio en 65 pacientes en tratamiento con erlotinib detectó principalmente diarreas y rash²¹². Los oncólogos de la década actual deben hacer frente a nuevos patrones de toxicidad, además de la toxicidad mielosupresiva, neurotoxicidad y toxicidad gastrointestinal²¹³. Característicos de los ANEOs fueron, por tanto, las reacciones cutáneas muy prevalentes en el primer mes (29,0% en el grupo control y 37,9% en el grupo intervención), y que se mantuvieron elevadas en el grupo intervención en el sexto mes (29,7%). Una teoría que explica este EA es que determinados ITK influyen en la diferenciación y supervivencia de los keratinocitos. Otra es que los ITK podrían aumentar la sensibilidad de los microvasos en las zonas sensibles al estrés, como son los pies y manos^{214,215}.

Por otro lado, hay que considerar que los efectos adversos son difíciles de monitorizar, ya que con la quimioterapia oral se reducen las visitas al oncólogo¹⁶⁶. En el grupo control, se apreció una posible infranotificación en los EA más habituales (los trastornos gastrointestinales o reacciones cutáneas). En la recogida de datos prospectiva se observó que, al preguntar activamente a los pacientes, éstos referían mayor cantidad de EA. Según la literatura, el 23% de los pacientes que experimentan un efecto adverso con la quimioterapia oral no lo notifican ya sea por miedo a la discontinuación del tratamiento u otras causas^{10,216}. Por todo ello, la seguridad del paciente onco-hematológico exige la participación interdisciplinar y que el farmacéutico conozca los EA asociados a cada tipo de ANEO para poder prevenir o detectar la aparición de toxicidad y mejorar el control sintomático.

5.3.3.2. Efectos adversos en los subgrupos de antineoplásicos orales

Respecto al análisis por subgrupos de ANEOs, los efectos adversos fueron similares a los descritos en las fichas técnicas de los medicamentos y algunas revisiones^{42,217}. Los pacientes en tratamiento con sorafenib, sunitinib + pazopanib y lenalidomida + talidomida presentaron más EA que el resto debido a las reacciones cutáneas e infecciones ya comentadas.

Es el sorafenib el antineoplásico que presenta más efectos adversos: 61% de los pacientes en tratamiento con este ANEO tuvieron trastornos gastrointestinales y el 68% reacciones cutáneas en el primer mes. Sorafenib, además, presenta en nuestro estudio mayor disminución de la adherencia, pudiendo haber una asociación entre toxicidad y discontinuaciones de tratamiento, ya descrita en la literatura²¹⁸. Scandurra et al estudiaron los EA en 18 pacientes en tratamiento con sorafenib. El 39% presentó reacciones cutáneas, de las cuales 11% fueron grado 3²¹⁹. Lesmana et al estudiaron a 88 pacientes en tratamiento con sorafenib y las reacciones adversas más frecuentemente detectadas fueron el síndrome mano-pie y las diarreas¹⁷⁸. La diarrea es el efecto más predominante en muchos ANEOs. En nuestro estudio, el grupo erlotinib + gefitinib presentaron diarreas en 22% y 37% de los pacientes, en el primer y sexto mes respectivamente, dato inferior al 60% encontrado en la literatura, posiblemente debido a una infranotificación en el grupo control. En cuanto al imatinib + dasatinib + nilotinib, la diarrea se detectó en un 41% y 48% en el primer y sexto mes, respectivamente. En el artículo de Cornelison et al estudiaron los efectos adversos de los ITK y su manejo para la LMC y se encontró que el 45% de los pacientes en tratamiento con imatinib presentaron diarrea, dato muy similar a nuestros pacientes.

5.3.3.3. Gravedad de los efectos adversos

Respecto a la gravedad de los EA, el 86,6% de los EA de nuestro estudio fueron grado 1 y 2, dato similar al obtenido por Gorgas Torner et al que estudiaron los efectos adversos provocados por los medicamentos en 1550 pacientes hospitalizados y el 85% de los EA fueron de gravedad 1 y 2⁸⁰. En trabajos en pacientes con ANEOs, como el de Lesama et al en 88 pacientes con sorafenib, la mayoría de los efectos adversos fueron también leves o moderados¹⁷⁸. Efficace et al mostraron en su estudio en 413 pacientes con imatinib que entre el 23% y 53% de los EA eran leves²²⁰. Obriens et al publicaron en una revisión que realizaba unas recomendaciones sobre la

selección de ITK en la LMC que la mayoría de efectos adversos detectados eran grado 1 o 2²¹⁰.

En nuestro trabajo, hubo diferencias significativas en cuanto a la gravedad entre el grupo control y el grupo intervención. La mayoría de efectos adversos detectados en el grupo intervención fueron grado 1 (65% versus 42% del grupo control). Los dos EA grado 4 fueron detectados únicamente en el grupo control y en el primer mes de tratamiento (uno con toxicidad gastrointestinal y otro con toxicidad hematológica). Las reacciones grado 3 detectadas, mayoritariamente los trastornos gastrointestinales, reacciones cutáneas y reacciones hematológicas, fueron más prevalentes en el grupo control (10% en el grupo intervención versus 19% en el grupo control). En el trabajo de Cornelison et al, de manejo de efectos adversos en 551 pacientes en tratamiento con imatinib, presentaron un bajo porcentaje de EA graves: diarrea grado 3-4 un 3,3% de la muestra, rash un 2,9% y neutropenia y trombocitopenia 10,0%⁴⁷. La diferencia en la gravedad de los efectos adversos de nuestro grupo control respecto al de intervención puede estar relacionada en parte con los ITK de segunda generación, como nilotinib o dasatinib, que poseen menores tasas de EA, al mayor conocimiento actual de los efectos adversos y al programa de SFT²²¹. El SFT ha permitido identificar los EA de manera temprana y mejorar su manejo, disminuyendo posiblemente su severidad. De hecho, la detección y manejo de efectos adversos ha demostrado en la literatura incrementar la adherencia, evitar interrupciones de tratamiento y mejorar resultados en salud según los trabajos de Marin et al o una revisión de Cochrane^{111,222,223}. Por último, otro estudio tras entrevistar a 10 oncólogos, mostró que no todos definían con exactitud los efectos adversos que podían tener los pacientes, por lo que el SFT ha podido ayudar al manejo y prevención de la gravedad de los mismos²²⁴.

En la práctica clínica, no se disponen de muchos datos que permitan conocer la incidencia y características de los efectos adversos que se producen a diario en pacientes en tratamiento con antineoplásicos orales, por lo que nuestro estudio que ha incluido más de 200 pacientes aporta nuevos datos de seguridad en la práctica real. Este trabajo subraya la importancia de la educación en el manejo de los trastornos gastrointestinales y reacciones cutáneas desde el primer mes de tratamiento y prioriza el SFT de aquellos pacientes en tratamiento con sorafenib o con un EA en el primer mes de tratamiento.

5.3.4. Adherencia

5.3.4.1. Métodos de evaluación de la adherencia

Para que la información obtenida sea lo más exacta posible, y debido a la imposibilidad de medir los niveles en sangre de los ANEOs a día de hoy, la estrategia óptima recomendada para evaluar la adherencia consiste en combinar diferentes métodos indirectos¹²³. Sin embargo, en los estudios en pacientes oncológicos, raramente se combinan diferentes métodos. Por ejemplo, Darkow et al utilizaron únicamente el registro de dispensaciones y Eliasson et al el dispositivo Medical Electronic Monitoring Systems^{225,226,127}. El estudio ADAGIO es el único que combina varios métodos, midiendo la adherencia mediante recuento de medicación, test a los profesionales sanitarios y test a los pacientes¹¹³.

En cuanto a la elección del cuestionario, se dispone de una amplia variedad de cuestionarios que forman parte de los métodos indirectos (Haynes-Sackett, Morisky-Green, Bogus pipeline, Batalla, Prochaska Diclemente, Hermes, Herrera Carranza, The Medication Adherence Questionnaire –SMAQ-, escala informativa de cumplimiento de la medicación –MARS-, etc.). Todos ellos, apoyados en la entrevista clínica, valoran el cumplimiento terapéutico. La mayoría de estos cuestionarios están validados para enfermedades crónicas, como hipertensión arterial, VIH, diabetes y dislipemias²²⁷. Se les reconocen una serie de ventajas como son: valorar el cumplimiento en condiciones reales de la práctica clínica, brevedad, económicos, fáciles de comprender, alto valor predictivo positivo y una especificidad aceptable. Por su parte, sus desventajas se relacionan con el bajo valor predictivo negativo, es decir, tienden a sobrestimar el cumplimiento, y poseen una baja sensibilidad. No existe un método validado para el paciente onco-hematológico, por lo que se decidió en nuestro trabajo utilizar dos cuestionarios, el test de Haynes-Sackett y el test de Morisky-Green, además del registro de dispensaciones. El primero se utiliza para VIH, patología cuya dispensación también se realiza en los Servicios de Farmacia y el segundo, Morisky-Green, está validado para la hipertensión, y ya ha sido utilizado en algún estudio de adherencia en pacientes con imatinib^{185,228}.

5.3.4.2. Porcentaje de adherencia media

En el caso del tratamiento con ANEOs, no existe un consenso respecto cuál debe ser el nivel de adherencia para considerar a un paciente como buen adherente. Se han realizado cortes desde el 80 al 95%; así el estudio de Wu et al en 592 pacientes oncológicos categorizaron a los pacientes en adherentes y no adherentes según una adherencia del 85%^{229,226}. Marin et al demostraron que aquellos pacientes en tratamiento con imatinib con adherencia alrededor del 70% presentaban respuesta citogénica parcial mientras que aquellos con respuesta citogénica completa presentaban una adherencia entre el 90% y 93%. Por ello, se puede considerar la adherencia como una variable secundaria de efectividad. Ganesan et al demostraron recientemente que aquellos pacientes con adherencia menor al 90% tenían una tasa de supervivencia libre de progresión a los 5 años mucho menor, por lo que varios autores consideran un paciente adherente aquel con una adherencia igual o superior al 90%^{111,115}. Este fue el límite que fijamos en nuestro trabajo.

Por otro lado, hay que considerar que, al contrario de lo que ocurre con la quimioterapia convencional, la quimioterapia oral se administra en el domicilio del paciente, sin supervisión directa de ningún profesional sanitario. Esta mayor autonomía puede llevar a una adherencia subóptima, problema detectado en los últimos años. Se han descrito porcentajes de adherencia entre un 18-100% en este tipo de pacientes, con una media del 75-79%^{109,225}. Por consiguiente, se requiere una mayor responsabilidad por parte de los pacientes y cuidadores en cuanto a tener una adherencia óptima, es decir, la toma de la dosis correcta, de la forma adecuada y en el momento oportuno.

En nuestro estudio, globalmente, los pacientes oncológicos son pacientes con altos porcentajes de adherencia, 95% en el primer mes y 92% en el sexto mes. Estos datos son parecidos a los reportados por un estudio en 177 pacientes en tratamiento con imatinib con una adherencia del 91%²³⁰. El porcentaje de adherencia en los pacientes del grupo control tras el primer mes de tratamiento fue del 95% y al sexto mes del 88%; y en el grupo intervención de 96% y 95% respectivamente. Nuestras diferencias entre el grupo control e intervención podrían estar relacionadas con la implantación del SFT y las intervenciones realizadas en los pacientes.

Gotay et al revisaron la adherencia en pacientes con tamoxifeno a largo plazo sin SFT y detectaron adherencias tras un año del 77% al 88%, es decir, parecida a nuestro grupo control^{231,232}. En el caso de estudios con SFT, dos estudios registraron una

adherencia del 96% y del 97%, ambos en pacientes en tratamiento con ANEOs^{230,233}. Uno de ellos, el trabajo de Jonsson et al, consistía en un seguimiento mediante llamadas telefónicas. Por lo tanto, nuestro trabajo y la bibliografía confirman que las entrevistas a lo largo del tratamiento son esenciales para mantener la adherencia del paciente.

5.3.4.3. Porcentaje de pacientes adherentes

En nuestro estudio, el 82% de los pacientes del grupo control fueron adherentes en el primer mes y el 60% en el sexto mes de tratamiento. En el grupo intervención fueron adherentes mediante el registro de dispensaciones el 88% y 81% respectivamente. Por consiguiente, el SFT se correlacionó con un aumento del porcentaje de pacientes adherentes en un 5% en el primer mes y en un 20% en el sexto mes. En otro estudio de adherencia en ANEOs en el que se realizó SFT se encontraron datos algo superiores a nuestro grupo intervención, un 92,8% de pacientes adherentes al primer mes y un 87,4% a los 12 meses, debido probablemente a una monitorización más constante y mensual²¹¹. El estudio ADAGIO en 202 pacientes con LMC sin SFT contabilizó los pacientes adherentes tras 90 días de tratamiento y demostró que un tercio no eran adherentes, lo que se asemejaría al 60% de pacientes adherentes detectados en el grupo control de nuestro estudio¹¹³. Sin embargo, los pacientes adherentes en nuestro grupo control son superiores a otros estudios en ANEOs debido al menor tiempo de seguimiento. Efficace et al obtuvieron un 51% de pacientes adherentes en un estudio realizado en 413 pacientes con LMC; no obstante, llevaban en tratamiento 3 años con imatinib^{179,185}.

Respecto a los resultados con los cuestionarios utilizados, el porcentaje de pacientes adherentes del grupo intervención fue el 98 y 95% en el primer mes y el 100 y 97% en el sexto mes, según el test de Haynes-Sackett y Morisky-Green, respectivamente. Por lo tanto, estos test detectan una adherencia elevada a lo largo del tiempo en los pacientes que recibieron SFT. Sin embargo, se confirma lo encontrado en la literatura, que estos métodos tienden a sobreestimar la adherencia y que los pacientes tienden a sobreestimar su propia adherencia²³⁴. Abraham et al analizaron en 202 pacientes con imatinib la adherencia mediante diversos métodos y obtuvieron una adherencia del 95% según una escala analógica visual y menor mediante el recuento de medicación²³⁵.

Por otro lado, los tres métodos de medida de adherencia utilizados en nuestro estudio (Morisky-Green, Haynes-Sackett y el registro de dispensaciones) no se correlacionaron entre ellos debido a la alta adherencia de los pacientes, haciendo que los pacientes no adherentes no fueran fáciles de discriminar. En el trabajo de Font et al, en 692 mujeres con cáncer, no encontraron correlación entre los métodos y obtuvieron tasas de adherencia del 74% mediante el registro de dispensaciones, del 94% por los cuestionarios realizados por los profesionales sanitarios y del 92% por los propios pacientes²³⁶.

5.3.4.4. Adherencia en los subgrupos de antineoplásicos orales

Al analizar la adherencia global por subgrupos de antineoplásicos se observó que, globalmente, se mantuvo a lo largo del seguimiento. Todos ellos presentaron una adherencia en torno al 95% en el primer mes que se mantuvo en el sexto mes. El sunitinib + pazopanib fue el grupo con menor adherencia inicial (88%), que aumentó en el sexto mes y el sorafenib disminuyó de 93% a 83%. Esto se puede explicar por la disminución de los efectos adversos en el sunitinib + pazopanib en el sexto mes y por el aumento de los efectos adversos y la pauta cada 12 horas de sorafenib. Noens et al en su trabajo de 202 pacientes con LMC y en la revisión sobre la adherencia de ANEOs realizada por Bassan et al destacaron que la toma de medicamentos varias veces al día y los efectos adversos influyeron en la adherencia^{113,237}.

5.3.4.5. Factores que influyen en la adherencia

Tiempo en tratamiento

La adherencia media de nuestro estudio disminuyó en los seis meses un 3%. Muchos estudios, al igual que el nuestro, demuestran que la adherencia disminuye a lo largo del tiempo^{110,212}. Gater et al realizaron una revisión bibliográfica desde el año 2001 al 2011 acerca de los factores que influyen en la adherencia de los pacientes con LMC. En esta revisión 4 de los 8 artículos mencionaban el tiempo como factor de no adherencia^{107,224}. Esa disminución en el tiempo se observa para terapias oncológicas pero también para tratamientos no oncológicos, como los antihipertensivos. Herstman et al trataron de identificar los factores que influían en la adherencia en 8.769 pacientes con cáncer de mama desde 1996 a 2007 y demostraron que el 32%

discontinuaron el tratamiento de manera temprana y de los que continuaron el 28% eran no adherentes a lo largo de 5 años de tratamiento²²⁹. Con el mismo objetivo, en 516 pacientes con LMC y visitas regulares Ganesan et al observaron a lo largo de 3 años que el 29,6% de los pacientes era no adherente en algún momento del tratamiento¹¹⁵. En el trabajo de Eliasson et al se entrevistaron a 21 pacientes con imatinib para el tratamiento de la LMC con el objetivo de mostrar las causas intencionadas y no intencionadas de una mala adherencia. Se observó que los pacientes cumplían el tratamiento rigurosamente al principio, posteriormente comenzaban a olvidar dosis no intencionadamente y finalmente no lo tomaban intencionadamente por efectos adversos o por incomodidad en la vida diaria¹²⁷. Por consiguiente, los pacientes necesitan estrategias para acordarse de la toma de la medicación y visitas de seguimiento para reforzar su importancia. Por ello, en nuestro estudio, se recomendó siempre que fuera posible la toma del antineoplásico con alimentos, se habló con los acompañantes para que ayudaran al paciente y se les entregó un plano horario, estrategias también mencionadas en los trabajos anteriormente citados para mejorar la adherencia¹¹³.

Comprensión del tratamiento (“literacy”)

Se ha demostrado que la adherencia está influida por la comprensión del paciente sobre su tratamiento, la importancia otorgada al mismo y la satisfacción con la información recibida²³⁷. Nuestro grupo intervención ha recibido una educación sanitaria que podría haber ayudado a mantener la adherencia en el tiempo en un 95%. Simons et al estudiaron 48 pacientes con cáncer de colon o de mama en tratamiento con capecitabina y compararon un grupo control sin SFT respecto a un grupo intervención. Este SFT consistía en dar información oral y escrita, y contactar con el paciente al menos una vez por ciclo. Tras 126 días de seguimiento, se observó una adherencia del 97,9% en el grupo intervención respecto a 90,5% en el grupo control²³³. Jonsson et al analizaron la adherencia en 42 pacientes con LMC en tratamiento con imatinib y obtuvieron una adherencia del 97%. Estos pacientes habían recibido información y educación a lo largo del tratamiento, participaban en las decisiones de su tratamiento y recibieron un seguimiento como mínimo cada 3 meses²³⁰.

Profesionales sanitarios

Denois et al entrevistaron a 10 prescriptores para conocer su práctica clínica diaria. Las entrevistas detectaron que los prescriptores no solían mencionar la adherencia

como parte fundamental del tratamiento en las visitas con sus pacientes²²⁴. Además, se ha demostrado que el 50% de lo que dicen los médicos a los pacientes en las visitas se olvida inmediatamente después²³⁸. Por consiguiente, los programas de seguimiento del resto de profesionales sanitarios complementan la información del médico y por ello, la información ofrecida por el farmacéutico en el momento de la dispensación facilita la comprensión y refuerza la adherencia^{130,237}.

Efectos adversos

Otra medida de nuestro estudio que ha ayudado al aumento de la adherencia es la identificación temprana de los efectos adversos y su manejo. Hacer que el paciente conozca y comprenda cuales son los EA que se pueden presentar y ofrecer medidas que les ayuden a controlarlos han demostrado ser estrategias que mejoran el cumplimiento con los ANEOs²³⁹. Garreau et al, en una cohorte de 451 mujeres con cáncer de mama, registraron que el 42% de las pacientes no tomaban la terapia hormonal debido a los efectos adversos²⁴⁰. Estas pacientes indicaban que la adherencia se podría aumentar insistiendo en la importancia de la misma para la obtención de los resultados clínicos deseados y mejorando el manejo de los efectos adversos.

5.3.4.6. Impacto de la adherencia en los costes

Se ha demostrado que la falta de adherencia también está asociada a costes para el Sistema Nacional de Salud. Aumentan las tasas de hospitalización, las consultas al oncólogo, la insatisfacción de los pacientes y disminuyen los resultados en salud¹¹⁹. Darkow et al demostraron que una disminución media de la adherencia en un 10% aumentaba los costes en un 14%¹¹⁸. Wu et al compararon 242 pacientes con adherencia a imatinib menor al 85% con 350 pacientes con una adherencia mayor. Los pacientes no adherentes tuvieron mayores ingresos y visitas médicas, aumentando los costes sanitarios en un 283%, según los datos de los seguros médicos²²⁶. Halpern et al mostraron que en 374 pacientes en tratamiento con imatinib con LMC y 91 con GIST los costes médicos de los pacientes adherentes fueron de 121.000 dólares menos, 31 hospitalizaciones menos y 9 veces menor la duración de la estancia hospitalaria respecto a los pacientes no adherentes²⁴¹. Por consiguiente, es fundamental mantener la adherencia a largo plazo debido a la cronificación de las enfermedades oncológicas,

su impacto en la respuesta molecular y su repercusión económica para el Sistema Nacional de Salud.

5.3.4.7. Correlación de la adherencia y otras variables

Respecto a la correlación de otras variables (sexo, edad o hábito tabáquico) con la adherencia, en nuestro estudio no se ha encontrado ninguna asociación. Sin embargo, es cierto que el porcentaje de pacientes no adherentes es pequeño y las asociaciones pudieron no haber sido detectadas. De igual modo, en la literatura no está clara la asociación de estas variables con la adherencia y se encuentran datos muy diferentes en función de los estudios. El estudio de Efficace et al no identificaron la edad, sexo o ECOG como predictores de buena adherencia¹⁸⁵. Ganesan et al no encontraron asociación entre no adherencia, edad, sexo o status económico¹¹⁵. Otros estudios tampoco encontraron asociaciones estadísticamente significativas con edad, sexo o ECOG^{104,109,118}. Sin embargo, otros trabajos en pacientes con ANEOs, concretamente con inhibidores tirosin kinasa, obtuvieron resultados dispares: algunos asociaron la no adherencia a pacientes mayores, otros a pacientes jóvenes, otros al sexo femenino y otros al sexo masculino^{111,242,243}. Nunes et al analizó 169 pacientes con LMC en tratamiento con imatinib y encontraron asociación entre una peor adherencia con el sexo masculino, una mayor edad, vivir solo o llevar mayor tiempo en tratamiento²⁴⁴. En la revisión de Breccia et al sobre el imatinib en la LMC asociaron la no adherencia a los pacientes más jóvenes²⁴⁵. Por último, el trabajo de Marin et al en 87 pacientes con LMC analizaron la adherencia y la respuesta citogénica al imatinib y se observó una correlación entre la no adherencia y el sexo masculino y los pacientes más jóvenes¹¹¹.

En conclusión, considerando que la no adherencia se relaciona con resultados negativos en la salud de los pacientes²⁴⁶, que el SFT permite identificar el incumplimiento²⁴⁷ y que la falta de adherencia aumenta la utilización de los servicios y los costes sanitarios²²⁶; el farmacéutico puede desempeñar un papel clave y, de hecho, el refuerzo de la adherencia fue un punto clave de nuestro SFT. La importancia de la educación sanitaria para la correcta toma de los ANEOs crece a la vez que crece el número de pacientes con quimioterapia oral y su autonomía.

5.3.5. Intervenciones farmacéuticas

Un paso crítico en el proceso de SFT es la realización de las intervenciones farmacéuticas. En nuestro estudio, se realizaron 362 intervenciones, lo que supuso 2,7 intervenciones por paciente, dato similar al recogido en la tesis doctoral de Domingo en 40 pacientes con artritis reumatoide (2,5 intervenciones por paciente)¹⁷¹. Las intervenciones durante el seguimiento fueron muy elevadas teniendo en cuenta que en nuestro estudio en la visita inicial se instruye al paciente en como manejar la medicación, los posibles EA, etc. Las intervenciones enfocadas al paciente supusieron el 84% del total de intervenciones, dato similar a la tesis de Romero (80%), que también estudió pacientes externos y medicamentos de administración oral⁹⁷. Este porcentaje es superior a otros estudios, como el de Sabater realizado en farmacias comunitarias, debido probablemente a la discrepancia que existe en el tipo de intervención que se realiza en pacientes externos hospitalarios respecto a aquellos que recogen la medicación en las oficinas de farmacia⁹⁸. El refuerzo de la información acerca de la administración, efectos adversos y manejo de los mismos es más frecuente en los medicamentos dispensados en los Servicios de Farmacia debido a su toxicidad y estrecho margen terapéutico que para el tratamiento de otras enfermedades crónicas como la hipertensión.

El 48% de nuestras intervenciones se realizaron tras un mes de tratamiento, el 31% en la consulta basal y 21% en el sexto mes. Por consiguiente, prácticamente la mitad de las mismas fueron realizadas en el primer mes, momento en el que se detectaron más RNM y momento adecuado para informar del manejo de un efecto adverso concreto que presentaba un paciente. Globalmente, destacaron las intervenciones dirigidas al refuerzo en la educación sanitaria (38%), forma de administración de la medicación (40%) y modificaciones de las pautas posológicas (6%). Lapane et al realizaron 2.118 intervenciones y la más frecuente fue también el refuerzo en la educación sanitaria. En los estudios de Holland et al, en pacientes de edad avanzada (HOMER) o con insuficiencia cardiaca (HeartMed) en 872 y 293 pacientes respectivamente, la intervención más frecuente fue el refuerzo en la educación sanitaria, que incluía el manejo de efectos adversos y hábitos de vida saludables, igual que en nuestro trabajo^{174,175}. Por lo tanto, la educación sanitaria es una intervención farmacéutica importante independientemente de la población a estudio.

5.3.5.1. Grado de aceptación de las intervenciones

La aceptación global de las intervenciones fue del 89%, siendo mayor en las intervenciones realizadas tras el primer mes de tratamiento. Destacó la gran aceptación (93%) por parte de los pacientes de los consejos ofrecidos por el farmacéutico sobre la administración, hábitos dietéticos, manejo de efectos adversos, etc. En otro estudio realizado en pacientes con antineoplásicos orales las propuestas fueron aceptadas en el 94,6% de los 95 pacientes estudiados²⁴⁸. Estos valores son similares a los encontrados en el seguimiento farmacoterapéutico de pacientes con VIH⁹⁷ o en la tesis de Castrillon en el que se realiza un seguimiento farmacoterapéutico en 140 pacientes de una farmacia comunitaria cuya aceptación fue del 93%²⁴⁹. En el estudio de Gorgas Torner et al, en pacientes con insuficiencia cardiaca y enfermedad pulmonar obstructiva con seguimiento en el ámbito hospitalario, atención primaria y farmacia comunitaria, se obtuvo un 91% de aceptación de las intervenciones farmacéuticas por parte de los pacientes⁸⁰. Por otro lado, la aceptación en nuestro trabajo de las intervenciones dirigidas al médico fue menor que aquellas dirigidas a los pacientes (71% vs. 93%) y varía del 65% al 80% en función del tipo de intervención. En el estudio de Blix HS et al, en 2006, también realizado en el ámbito hospitalario, el grado de aceptación varió del 80% al 50% en función del tipo de intervención y la importancia considerada por el médico, lo que concuerda con nuestros resultados⁸¹.

5.3.6. Permanencia

La permanencia al sexto mes en tratamiento con los ANEOs es considerada una variable secundaria de efectividad ya que estos tratamientos solo se suspenden por progresión tumoral o toxicidad. Numerosos pacientes no terminaron el seguimiento debido a la finalización del tratamiento ya fuera por progresión, efectos adversos o éxitos, habitual en estas patologías. Según el Instituto Nacional de Estadística, a 31 de enero de 2014, los tumores son la segunda causa de muerte en ambos sexos, responsables de 27,5 de cada 100 defunciones². En nuestro estudio, un 17% de la muestra falleció durante los primeros seis meses de tratamiento, aunque la causa principal de discontinuación de tratamiento fue la progresión de la enfermedad.

En nuestro estudio, se observó una clara diferencia entre grupos, siendo la permanencia muy superior en el grupo intervención respecto al grupo control (55% vs. 33%). Al analizar la permanencia entre el grupo control e intervención clasificados a su vez en subgrupos de ANEOs, se encontraron diferencias significativas en el subgrupo de erlotinib + gefitinib. Estas diferencias se pueden explicar por un lado, por el peor estado funcional de los pacientes en el grupo control y por el alto porcentaje de pacientes con cáncer de pulmón en el grupo control cuya mortalidad es elevada (es el cáncer que produce mayor mortalidad en España)⁶; y por otro lado, por una mejor prescripción, elección de los pacientes y el programa de SFT en el grupo intervención. De hecho, el SFT de nuestro estudio ha contribuido a aumentar la adherencia y manejo de los efectos adversos, lo que ha demostrado disminuir los abandonos de tratamiento y aumentar la respuesta molecular a los fármacos. Así, en los trabajos de Noens et al, Marin et al, Eliasson et al y Ganesan et al, el manejo incorrecto de los EA y la falta de adherencia fueron elementos críticos en las discontinuaciones de tratamiento^{111,113,115,127}.

Respecto a las causas de discontinuación, no hubo diferencias significativas entre el grupo control e intervención. Al analizar las causas por subgrupos de ANEOs, destacó la finalización del tratamiento por EA en el grupo de la talidomida + lenalidomida (48%) y sorafenib (59%), aunque no fueron significativas debido al menor número de pacientes en cada grupo. Sin embargo, los EA, como causa de interrupción de tratamiento, disminuyeron en el grupo intervención en los pacientes en tratamiento con sunitinib + pazopanib y sorafenib, lo que subraya la importancia del buen manejo de los mismos realizado gracias al programa de SFT.

No disponemos de datos de respuesta clínica en nuestros pacientes, únicamente la permanencia a los 6 meses. Sin embargo, un programa de atención al paciente con sorafenib en el que se incluyeron 48 pacientes mostró como el SFT supuso un cambio en la supervivencia libre de progresión¹⁷⁸. De ahí que el programa de SFT al paciente con ANEOs podría suponer una mejoría en la respuesta clínica. En otros trabajos en pacientes crónicos con patología cardiovascular, se comparó a los pacientes que recogían la medicación en farmacias comunitarias con aquellos que en el momento de recoger la medicación en la farmacia recibieron un SFT. Se demostró que el SFT provocó un aumento estadísticamente significativo del porcentaje de pacientes que alcanzaron sus objetivos terapéuticos, disminuyendo las cifras de presión arterial y los niveles de colesterol total respecto a la población sin SFT¹⁷⁵. En el estudio de Wong et

al en el que se analizó un programa de quimioterapia oral, se detectó que el 70% de las intervenciones obtuvieron resultados positivos en salud²⁵⁰. En nuestro estudio, en relación a las variables de salud, se detectaron PRM, se resolvieron RNM, se aumentó la adherencia y se mejoró el manejo de efectos adversos y la permanencia. No obstante, no se disponen de datos de objetivos clínicos concretos.

5.4. CARACTERÍSTICAS NUTRICIONALES

5.4.1. Variables antropométricas y nutricionales

Los primeros en estudiar la desnutrición en el paciente oncológico no hospitalizado fueron los autores del estudio de Tchekmedyan de 1995²⁵¹. Tchekmedyan et al evaluaron los síntomas nutricionales en 644 pacientes oncológicos de consultas externas, observando que en el 54% de los pacientes había una disminución del apetito y que, hasta en el 74% podía aparecer una pérdida de peso posterior. Concretamente, en nuestro estudio, según la VSG-GP, hemos comprobado que entre el 6 y 17% de los pacientes presentaron algún grado de desnutrición durante los seis meses de seguimiento. En otros estudios, se observan tasas mayores de desnutrición. El estudio de Bauer et al documentó una prevalencia de desnutrición del 75% (el 59% de los pacientes estaban moderadamente desnutridos y el 17% severamente desnutridos)¹⁴⁷. Otro estudio, utilizando también la VSG-GP, encontró un porcentaje de pacientes desnutridos del 52% (40,4% moderadamente desnutridos y 11,8% severamente desnutridos)²⁵². En nuestro estudio, un 9,7% de los pacientes se clasificaron en la categoría B, moderadamente desnutridos o con riesgo de desnutrición, al inicio del tratamiento. López et al calcularon que entre un 15-20% de los pacientes presentaban desnutrición energético-proteica en el momento del diagnóstico oncológico²⁵³. Estas diferencias respecto a nuestros resultados, se pueden deber al buen estado general de nuestra población de estudio, siendo la mayoría ECOG 0 (74%), el 90% categoría A en la VSG-GP y a que el ITK era la primera línea de tratamiento oncológico en el 74% de los casos. Además, se excluyeron los tratamientos concomitantes con radioterapia al contrario que en los estudios mencionados anteriormente. Por último, en los trabajos de López et al y Segura et al, más del 50% de los pacientes tenían cáncer de esófago, estómago y cabeza y cuello,

diagnósticos que implican mayores alteraciones nutricionales que otros tipos de cánceres.

Respecto a los parámetros antropométricos, es importante medir el porcentaje de pérdida de peso al inicio del tratamiento puesto que parece ser un factor predictivo de desnutrición y se ha relacionado estadísticamente con pérdidas de peso posteriores a lo largo del seguimiento.

Por último, en nuestro estudio nutricional se valoró el apetito según una escala analógica visual, método validado para este fin²⁵⁴. Los ITK al bloquear específicamente y de manera dirigida dianas concretas de la célula tumoral hacen que sean terapias mejor toleradas que las utilizadas en los estudios anteriormente citados. Los pacientes presentaban basalmente un apetito disminuido que siguió disminuyendo ligeramente en el primer mes, y posteriormente, se mantuvo constante a lo largo del seguimiento, correlacionándose con las calorías consumidas obtenidas con el test de frecuencia de consumo de alimentos y recordatorio de 24 horas. Hay que resaltar que la mayoría de los ANEOs sí presentan EA como náuseas, vómitos y xerostomía, que pueden llevar frecuentemente a una pérdida de apetito^{21,26}.

5.4.2. Variables analíticas

Respecto al resto de parámetros analíticos, se mantuvieron constantes a lo largo de nuestro estudio, alcanzando su mínimo tras un mes de tratamiento. No se detectó el hipotiroidismo mencionado en la ficha técnica y en otros estudios con pazopanib, sorafenib y sunitinib, como el realizado por Zygustka et al^{22,23,24,255}. La utilización de estos fármacos lleva asociado un riesgo de hiperglucemia, hipocalcemia, hipofosfatemia e hipomagnesemia, lo que puede explicar la disminución en los niveles de calcio, fosfato y magnesio que hemos encontrado, niveles que se mantuvieron bajos durante todo el seguimiento.

5.4.3. Sintomatología: cuestionario EORTC QLQ-30

El paciente en tratamiento con inhibidores tirosin kinasa es un paciente oncológico “externo”, por lo que el seguimiento nutricional es aún más importante, aunque más complicado de realizar. De manera generalizada, en nuestro estudio global de los 249 pacientes, la alteración del apetito fue el tercer efecto más prevalente con un 16%. Se produjo una disminución del apetito en el 26,5% de los pacientes en el primer mes y en el 22,0% en el sexto mes. Se detectó este EA en el 41% de los pacientes en tratamiento con sunitinib y pazopanib, y 50% con sorafenib. En los 62 pacientes del estudio de seguimiento nutricional, al analizar la pérdida de apetito mediante el cuestionario QLQ-30, se obtuvieron valores semejantes. Fue el tercer EA más frecuente, con porcentajes superiores al 20% a lo largo de todo el seguimiento.

En cuanto al resto de la sintomatología detectada por el EORTC QLQ-30, en nuestros pacientes los síntomas más comunes al inicio de tratamiento fueron la fatiga (28%), el insomnio (23%) y la pérdida de apetito (22%). Marín Caro et al encontraron dificultades para la alimentación en el 68% y náuseas en el 40% de los pacientes, dato superior al de nuestro estudio ya que incluyó 226 pacientes con quimioterapia intravenosa u oral y/o radioterapia²⁵⁶. En nuestro estudio, se observó como progresivamente aumentaban las náuseas y vómitos hasta un 6%, a pesar de que los ITK pertenecen al grupo de mínimo riesgo emetógeno⁴⁹. A su vez, la diarrea aumentó hasta un 32%, dato similar al reportado por los pacientes del grupo intervención del trabajo tras seis meses de SFT (32,4% presentaron reacciones adversas gastrointestinales que incluían diarrea, náuseas o vómitos). Esta diarrea es consecuencia del daño producido a nivel de la mucosa del intestino delgado y del colon, produciendo un exceso de fluidos secretados en la luz intestinal.

Ante un escenario donde existe un déficit de recursos y cada vez un mayor número de ITK disponibles y de pacientes oncohematológicos, es necesario conocer cómo afecta el tratamiento a los pacientes y enfocar los esfuerzos en los parámetros alterados, en los momentos precisos y con las herramientas útiles. A nivel nutricional, destaca la necesidad de valorar la pérdida de peso al inicio del tratamiento, monitorizar el calcio, magnesio y fosfato y aconsejar y prevenir las náuseas, vómitos y diarrea durante todo el tratamiento.

5.5. CARACTERÍSTICAS HUMANÍSTICAS

5.5.1. Calidad de vida

La mayoría de los estudios se han enfocado en los aspectos clínicos y bioquímicos y pasan por alto aspectos más cualitativos como la calidad de vida¹⁴⁸. El cuestionario EORTC QLQ-30 está validado para conocer la calidad de vida de los pacientes oncológicos¹⁴¹. Consta de 30 preguntas y su medición e interpretación es compleja. Por ello, se seleccionaron de este cuestionario las dos preguntas correspondientes a la escala global de salud para poder valorar su evolución global a lo largo de los seis meses. No obstante, no siempre se utiliza este cuestionario específico. En el estudio de Timmers et al en 65 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico en tratamiento con erlotinib utilizaron el cuestionario genérico SF-12 para medir la calidad de vida²¹². Nuestros resultados muestran una puntuación cercana a 5 puntos sobre 7 en todo el seguimiento, por lo que los pacientes onco-hematológicos perciben una calidad de vida relativamente alta. En un estudio en 125 mujeres con cáncer de mama, las mujeres afirmaron que su salud general y calidad de vida eran buenas con una puntuación algo superior a la de nuestro estudio (5,6)²⁵⁷. Isolani de Oliveira et al estudiaron la calidad de vida en pacientes con quimioterapia intravenosa para el tratamiento de cáncer de pulmón y obtuvieron una puntuación en la salud global de 4,6²⁵⁸. Este dato inferior se puede explicar por el mayor número de efectos adversos de la quimioterapia intravenosa. Efficace et al en su estudio de 413 pacientes con imatinib también valoraron el impacto de los ITK en la calidad de vida y mencionaban la importancia del apoyo social en la calidad de vida¹⁸⁵. Por ello, en nuestras consultas se atendió a familiares y acompañantes para que todos recibieran la educación e información.

Nuestro estudio no permite comparar la calidad de vida del grupo control respecto al grupo intervención, pero sí observar la evolución de la misma a lo largo de los seis meses de tratamiento. Se observó que se mantuvo constante durante el SFT. Este aspecto adquiere relevancia si tenemos en cuenta que la calidad de vida de estos pacientes se ve afectada como consecuencia de los tratamientos y de la enfermedad. Se observó una ligera disminución de la calidad de vida al primer mes, momento de mayores efectos adversos. Baena-Cañada et al entregaron el cuestionario EORTC

QLQ-30 a 50 mujeres con cáncer de mama en tratamiento con quimioterapia adyuvante. Detectaron que la salud global empeoraba con el tiempo, a diferencia de la de nuestro estudio que se mantuvo²⁵⁹. Otros estudios con pacientes polimedicados con insuficiencia cardíaca o en pacientes mayores de 65 años muestran diferencias en las dimensiones sociales o de vitalidad en los pacientes con intervención farmacéutica respecto a aquellos que no la recibieron^{137,260}. Sin embargo, la revisión Cochrane sobre el papel del farmacéutico no pudo demostrar una diferencia significativa en la calidad de vida de los pacientes¹⁶².

Se puede analizar la extensión completa del EORTC QLQ-30 en los pacientes del seguimiento nutricional, con puntuaciones superiores a 60 sobre 100. La escala emocional y la escala global de salud fueron las peores puntuadas y todas las escalas funcionales disminuyeron hasta el tercer mes de tratamiento, probablemente debido al aumento de la sintomatología. Al igual que en el trabajo de Domingo y en el de Baena-Cañada et al, el rol emocional es el menos puntuado; lo que subraya la necesidad del seguimiento y motivación de los pacientes^{171,259}. Recientemente, el grupo de Ravasco ha demostrado que el consejo nutricional mejora la calidad de vida de los pacientes¹⁴⁸. Por lo tanto, el cuestionario EORTC QLQ-30 es una herramienta útil para valorar y realizar el seguimiento humanístico y de la sintomatología de los pacientes con antineoplásicos orales, incidiendo en los aspectos que más afectan al paciente como el rol emocional y en los momentos más cruciales, en nuestro caso, el primer y tercer mes de tratamiento.

5.5.2. Satisfacción del paciente

La satisfacción del paciente con el tratamiento y con la información que recibe es un aspecto con una importancia creciente en la actualidad. En el ámbito de la farmacia hospitalaria, hacen falta estudios que valoren la calidad y satisfacción del paciente con el SFT mediante instrumentos fiables y validados. En el presente estudio, para la valoración de la satisfacción, se utilizó la encuesta de la Unidad de Pacientes Externos, adaptándola a los pacientes onco-hematológicos. La encuesta utilizada está formada por 10 preguntas cerradas en una escala de valoración aditiva y abarca dos aspectos: los logros obtenidos por el paciente, en relación a los medicamentos que utiliza (percepción de la seguridad en el manejo de efectos adversos y en la administración); y la satisfacción con el servicio, amabilidad y disponibilidad de los

profesionales sanitarios. Es breve y de fácil comprensión y manejo, como recomienda la bibliografía^{261,262}.

Existen también otras encuestas aplicables al SFT, como son la desarrollada por Álvarez de Toledo et al: "AF para pacientes con episodios coronarios agudos" que se distribuyó a 330 pacientes y constaba de 16 preguntas²⁶³; la realizada por Rodríguez Chamorro et al que valoraba "el conocimiento y la satisfacción de los pacientes incluidos en el programa Dáder" que constaba de 11 preguntas y fue realizada en dos farmacias comunitarias rurales²⁶⁴; y la realizada por Armando et al que valoraba "la satisfacción de pacientes bajo SFT con el programa Dáder en formato check-list" y validada en Argentina⁹⁴. Las preguntas de estas encuestas son similares a las nuestras pero fueron realizadas en la farmacia comunitaria. Por ello, se prefirió coger la encuesta de la UPE y comparar la satisfacción de nuestros pacientes en un ambiente hospitalario con aquellos pacientes con otras patologías que ya reciben SFT en el mismo entorno. La encuesta de nuestro estudio tiene valores superiores a la encuesta realizada en la UPE en el 2013, aunque fue dirigida a un menor número de pacientes y el paciente onco-hematológico es un paciente que no había recibido este tipo de SFT en nuestro hospital.

Los pacientes de nuestro estudio valoraron positivamente la atención ofrecida por los farmacéuticos. Los aspectos más puntuados fueron la utilidad de la consulta con el farmacéutico y la recomendación de este programa a otros pacientes y; el punto a mejorar en un futuro es la información de la administración de los medicamentos. Similarmente, el estudio realizado por Rodríguez Chamorro et al concluyó que los pacientes conocen y valoran positivamente el SFT²⁶⁴. En relación a encuestas en pacientes con ANEOs un estudio reflejaba como la participación del farmacéutico en el control de síntomas mejoraba la satisfacción global de los pacientes oncológicos²⁶⁵. En el trabajo de Bhattacharya et al de 43 pacientes en tratamiento con capecitabina estaban satisfechos el 65% de los mismos¹⁷⁹.

Se podría presuponer que los pacientes no esperan que se les ofrezcan servicios como el seguimiento, ni que tuvieran ninguna expectativa sobre sus beneficios potenciales²⁶⁶. Esto puede explicar la alta satisfacción obtenida en nuestro estudio. Además, la satisfacción con el SFT se puede unir a la propia satisfacción de los pacientes respecto a los antineoplásicos orales en lugar de la quimioterapia intravenosa como ya se mencionaba en la revisión de Wood et al^{234,267}. En la interpretación de estos resultados de satisfacción elevada, se debe también tener en

cuenta las consideraciones planteadas por Armando en su tesis doctoral con relación a los sesgos²⁶⁸: deseabilidad social y cortesía que emplean los pacientes para complacer a los profesionales de la salud. Para tratar de paliar este sesgo, nuestra encuesta fue anónima y se depositaba en un buzón cerrado fuera del alcance de la vista de los farmacéuticos. No obstante, nuestros resultados no dejan de ser relevantes ya que hay estudios que relacionan la satisfacción con aumentos de adherencia²⁶⁹, con las ventajas que ello aporta.

5.6. LIMITACIONES

Respecto a las limitaciones del estudio, la más importante es no haber realizado aleatorización. Sin embargo, la aleatorización supondría haber dejado a una rama de pacientes sin SFT, lo que, según los datos encontrados en la bibliografía, no hubiera sido éticamente aceptable. Por ello, se decidió limitar la potencia investigadora en pro de mantener los aspectos éticos del trabajo. Sin embargo, los criterios de inclusión y exclusión permitieron seleccionar a los pacientes representativos de la práctica clínica habitual. Además, se incluyó un tamaño muestral elevado. Determinados pacientes no quisieron participar, aunque fue un porcentaje muy poco relevante. Por otro lado, en cuanto a la recogida de datos, los datos del grupo control fueron recogidos retrospectivamente con todas las limitaciones que conlleva. Las variables prospectivas del grupo intervención se recogieron una vez sistematizado el SFT lo que disminuye enormemente la variabilidad.

La separación en el tiempo en un grupo de fármacos en pleno desarrollo hace difícil la comparación de ambos grupos. Sin embargo, el diseño es adecuado para la consecución del objetivo, el aumento de detección de PRM en la práctica clínica. Además, todos los fármacos presentan un mecanismo de acción diana y un mismo modo de administración por lo que los subgrupos de ANEOs también son comparables en este aspecto. Por último, nos permite conocer la repercusión en la salud de los pacientes, analizar las debilidades y conocer las implicaciones en la práctica clínica diaria.

El cálculo de la adherencia a través del recuento de la medicación dispensada en los Servicios de Farmacia y los cuestionarios no son métodos con una fiabilidad del 100%, ya que el hecho de que el paciente recoja la medicación no significa que se la tome correctamente. Además, según la bibliografía, la utilización de cuestionarios tiende a sobreestimar la adherencia. Sin embargo, son los métodos recomendados y de referencia en la práctica clínica. La adherencia medida con cuestionarios y/o con dispensaciones sí se ha relacionado con respuestas moleculares y, además, en el estudio hemos seguido la recomendación de combinar varios métodos^{107,111,113}.

Finalmente, en el estudio nutricional, algunos pacientes rechazaron su participación ya que requerían más analíticas y visitas médicas. Por ello, su limitación más importante es el efecto Hawthorne: el hecho de que un paciente acepte participar en un programa para seguir su estado nutricional indica una actitud más proactiva sobre su salud y, por tanto, podría llevar una vida más saludable²⁷⁰. Además, no posee grupo comparativo ya que retrospectivamente no era posible recoger estos datos. Sin embargo, tiene alta validez debido a su diseño prospectivo longitudinal.

6. CONCLUSIONES

1- El programa de seguimiento farmacoterapéutico de pacientes en tratamiento con antineoplásicos orales ha sido diseñado e implantado con éxito en la actividad diaria del Servicio de Farmacia del Hospital Gregorio Marañón. Para ello, se desarrolló un procedimiento normalizado de utilización de antineoplásicos orales, una guía para la entrevista clínica, una tabla de prevención y manejo de efectos adversos y hojas informativas de los fármacos.

2- Este programa permitió incrementar la detección de problemas relacionados con los medicamentos en un 59% en el grupo intervención. La revisión de interacciones farmacológicas se posiciona como un punto clave en el seguimiento de estos pacientes. Además, se deben priorizar pacientes polimedicados o en tratamiento con erlotinib o gefitinib, ya que fueron en los que más problemas relacionados con los medicamentos se detectaron.

3- La seguridad es el aspecto más importante en este seguimiento. Los resultados negativos asociados a la medicación de inseguridad no cuantitativa fueron los mayoritarios, lo que puede explicarse por el elevado número de efectos adversos de los antineoplásicos orales, destacando los trastornos gastrointestinales y las reacciones cutáneas. La información sobre la prevención y manejo de los efectos adversos permitió disminuir significativamente la gravedad de los mismos.

4- El programa permitió mejorar las variables relacionadas con la efectividad, aumentando un 20% el número de pacientes adherentes en el sexto mes de tratamiento y la permanencia al tratamiento en el grupo intervención respecto al grupo control.

5- Se realizaron 362 intervenciones dirigidas principalmente al paciente con un alto grado de aceptación. La mayoría fueron encaminadas a informar sobre la administración, evitando así errores de dosificación e interacciones clínicamente relevantes, y a reforzar la educación sanitaria de los pacientes.

6- Los inhibidores tirosin kinasa no parecen repercutir significativamente en el estado nutricional y el nivel de micronutrientes. No obstante, algunos pacientes presentaron desnutrición durante el seguimiento, y los valores de calcio, magnesio y fosfato no recuperaron su nivel basal.

7- El programa de seguimiento farmacoterapéutico implantado no sólo permitió incrementar la seguridad y efectividad de estos tratamientos, sino que además consiguió un alto grado de satisfacción de los pacientes, tanto con el fármaco como con la información recibida.

7. ANEXOS

Anexo 1. Hoja de recogida de datos del seguimiento farmacoterapéutico

Apellidos, nombre:		Fecha nacimiento:		Fumador: SI/NO
NH:		ECOG (0-4):		Vive solo: SI/NO
ANEO:		Línea tto.:	Tipo tumor:	

	VISITA 1	VISITA 2	VISITA 3
Fecha visita			
Dosis ANEO			
Otros fármacos (interacciones)			
Otras patologías			
PRM identificados			
RNM identificados			
Efectos adversos (grado)			
Adherencia <ul style="list-style-type: none"> - Dispensaciones - Haynes - Morisky 			
Intervenciones			
EORTC QLC-C30: <ul style="list-style-type: none"> - Salud general - Calidad de vida 			
Fecha analítica			
Glucosa			
ALT			
AST			
Filtrado glomerular			
Hemoglobina			
Neutrófilos			
Plaquetas			

Anexo 2. Test de valoración subjetiva global generada por el paciente (VSG-GP).

• SCORED o Puntuable VGS -GP

Identificación del paciente:

A RELLENAR EXCLUSIVAMENTE POR EL PACIENTE

HISTORIAL

1. PESO

Consideraciones sobre mi peso actual y sobre la evolución de mi peso en las últimas semanas.

En la actualidad peso alrededor de _____ kilos
Mido aproximadamente _____ cm
Hace un mes pesaba alrededor de _____ kilos
Hace seis meses pesaba alrededor de _____ kilos
Durante las dos últimas semanas mi peso:

- Ha disminuido ☐ (1)
No ha cambiado ☐ (0)
Ha aumentado ☐ (3)

(Ver tabla 1 en la hoja de instrucciones)

1

2. INGESTA: en comparación con mi estado habitual, calificaría mi alimentación durante el último mes de:

- ☐ sin cambios (0)
☐ mayor de lo habitual (0)
☐ menor de lo habitual (1)

Ahora como:

- ☐ alimentos normales pero en menor cantidad de lo habitual (2)
☐ pocos alimentos sólidos (2)
☐ solamente líquidos (2)
☐ solamente suplementos nutricionales (3)
☐ muy poco (4)
☐ solamente alimentación por sonda o intravenosa (0)

(Consignar como marcador final la condición de más alta puntuación)

2

3. SÍNTOMAS: he tenido los siguientes problemas que me han impedido comer lo suficiente durante las últimas dos semanas (marcar según corresponda):

- ☐ no tengo problemas con la alimentación (0)
☐ falta de apetito, no tenía ganas de comer (3)
☐ náusea (2) ☐ vómitos (3)
☐ estreñimiento (1) ☐ diarrea (3)
☐ llagas en la boca (2) ☐ sequedad de boca (1)
☐ los alimentos me saben raros o no me saben a nada (1)
☐ problemas al tragar (2) ☐ los olores me desagradan (1)
☐ me siento lleno/a enseguida (1)
☐ dolor; ¿dónde? (3) _____
☐ otros factores ** (1)

** Causa: depresión, problemas dentales, económicos

(Sumar las puntuaciones correspondientes a cada uno de los síntomas indicados por el paciente)

3

CAPACIDAD FUNCIONAL: en el curso del último mes calificaría mi actividad en general, como:

- ☐ normal y sin limitaciones (0)
☐ no totalmente normal, pero capaz de mantenerme activo y llevar a cabo actividades bastante normales (1)
☐ sin ganas de hacer la mayoría de las cosas, pero paso menos de la mitad del día en la cama o sentado/a (2)
☐ capaz de realizar pequeñas actividades y paso la mayor parte del día en la cama o sentado/a (3)
☐ encamado/a, raramente estoy fuera de la cama (3)

(Consignar como marcador final la condición de más alta puntuación)

4

Suma de las puntuaciones: 1+2+3+4 = A

EL RESTO DE ESTE FORMULARIO SERÁ COMPLETADO POR SU MÉDICO.
GRACIAS

5. ENFERMEDAD Y SU RELACIÓN CON LOS REQUERIMIENTOS NUTRICIONALES (Ver tabla 2 en la hoja de instrucciones)	
Diagnóstico _____ principal (especificar) Estadio de la enfermedad (indicar el estadio si se conoce o el más próximo a él): I II III IV Otro _____ Edad _____ B	B <input type="text"/>
6. DEMANDA METABÓLICA C <input type="text"/> (Ver tabla 3 en las instrucciones)	Puntuación numérica tabla 2: <input type="text"/> Puntuación numérica tabla 3: <input type="text"/> Puntuación numérica tabla 4: <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> sin estrés metabólico <input type="checkbox"/> estrés metabólico leve <input type="checkbox"/> estrés metabólico moderado <input type="checkbox"/> estrés metabólico elevado	
7. EVALUACIÓN FÍSICA D <input type="text"/> (Ver tabla 4 en las instrucciones)	8. EVALUACIÓN GLOBAL (VGS A, B o C) <input type="checkbox"/> Bien nutrido <input type="checkbox"/> Moderadamente o sospechosamente mal nutrido <input type="checkbox"/> Severamente mal nutrido (ver tabla 5 en la hoja de instrucciones)
Puntuación numérica total; A + B + C + D (ver recomendaciones abajo)	

Firma _____
 Fecha _____

Recomendaciones nutricionales

La valoración cuantitativa del estado nutricional del paciente sirve para definir en que casos se recomienda intervención nutricional incluyendo: educación nutricional del paciente y familiares, manejo de síntomas, intervención farmacológica e intervención nutricional apropiada. Una apropiada intervención nutricional requiere un apropiado manejo de los síntomas del paciente.

<2 No requiere intervención nutricional en este momento. Volver a valorar durante el tratamiento.

2-3 Paciente y familiares requieren educación nutricional por parte del especialista en nutrición u otro clínico, con intervención farmacológica según los síntomas (recuadro 3) y la analítica del paciente.

>3-8 Requiere intervención de un especialista en nutrición junto con su médico/oncólogo según los síntomas indicados en el recuadro 3

≥ 9 indica una necesidad crítica de mejorar el manejo de los síntomas del paciente y/o intervención nutricional/farmacológica.

FD Ottery 2000

INSTRUCCIONES: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS Y TABLAS PARA LA CUATIFICACIÓN DE LA ENCUESTA DE VALORACIÓN GLOBAL SUBJETIVA GENERADA POR EL PACIENTE (VGS-GP)

La valoración numérica final de la VGS-GP proviene de las puntuaciones totales obtenidas en los apartados A, B, C y D al dorso los recuadros 1-4 deben ser completados por el paciente. Las puntuaciones correspondientes a esos recuadros vienen indicadas entre paciente. La siguiente hoja sirve como ayuda para valorar cuantitativamente las diversas secciones de que consta la encuesta.

TABLA 1. – Cuantificación de la Pérdida de Peso

Sumando puntos se determinan la pérdida aguda y subaguda de peso. **Subaguda:** si se dispone de los datos de pérdida de peso durante el último mes, añadir la pérdida de peso aguda. Sólo incluir la pérdida de peso de 6 meses si no se dispone de la del último mes. **Aguda:** se refiere a los cambios de peso en las últimas 2 semanas: añadir un punto al marcador de subaguda si el paciente ha perdido peso, no añadir puntos si el paciente ha ganado o mantenido su peso durante las 2 últimas semanas.

Pérdida Peso en 1 mes	Puntos	Pérdida de peso en 6 meses
≥10%	4	≥20%
5-9.9%	3	10-19.9%
3-4.9%	2	6-9.9%
2-2.9%	1	2-5.9%
0-1.9%	0	0-1.9%
Puntuación total recuadro 1 = Subaguda + aguda = 1		
<input type="text"/>		

TABLA 2. –Criterios de cuantificación de enfermedad y/o Condiciones

La puntuación se obtiene adjudicando 1 punto a cada una de las condiciones indicadas abajo, que se corresponden con el diagnóstico del paciente:

Categoría	Puntuación
o Cáncer	1
o SIDA	1
o Caquexia Cardíaca o Pulmonar	1
o Úlcera por decúbito, herida abierta o fístula	1
o Existencia de Trauma	1
o Edad superior a 65 años	
Puntuación total tabla 2 = <input type="text"/>	

TABLA 3. – Cuantificación del estrés metabólico

La valoración del estrés metabólico se determina mediante una serie de variables conocidas cuya presencia produce un incremento de las necesidades calóricas y proteicas del individuo. Esta puntuación **es aditiva**, de forma que un paciente con una fiebre superior a 39 °C (suma 3 puntos) y si está siendo tratado con 10 mg de prednisona de forma crónica (suma 2 puntos más), lo que hace un total de 5 puntos para el paciente en esta sección.

Estrés	Ninguno (0)	Leve (1)	Moderado (2)	Elevado (3)
Fiebre	Sin fiebre	≥37 y < 38 °C	≥38 y < 39 °C	≥39 °C
Duración de la fiebre	Sin fiebre	< 72 horas	72 horas	> 72 horas
Esteroides	Sin esteroides	Dosis bajas (< 10 mg prednisona o equivalente/día)	Dosis moderadas (> 10 y < 30 mg prednisona o equivalente/día)	Altas dosis de esteroides (≥ 30 mg prednisona o equivalente/día)
Puntuación total tabla 3 = <input type="text"/>				

TABLA 4.- Reconocimiento físico									
El reconocimiento físico del paciente incluye una evaluación subjetiva de 3 aspectos de la composición corporal: tejido graso, masa muscular y estatus hídrico. Ya que se trata de una valoración subjetiva, cada aspecto del examen es cuantificado por <u>grado de deficiencia</u> . Déficit musculares impactan más en la puntuación final que déficits de tejido graso. Definición de categorías: 0 = sin déficit, 1+ = déficit leve, 2+ = déficit moderado, 3+ = déficit severo. Las puntuaciones en estas categorías no son aditivas, pero son utilizadas para establecer clínicamente el grado de la deficiencia (Ej.: presencia o ausencia de fluidos)									
Tejido Graso:					Estatus Hídrico:				
Grasa en orbitales	0	1+	2+	3+	Edema de tobillo	0	1+	2+	3+
parpebrales									
Pliegue tricipital	0	1+	2+	3+	Edema de sacro	0	1+	2+	3+
Acúmulos grasos en la cintura	0	1+	2+	3+	Ascitis	0	1+	2+	3+
Déficit Graso Global	0	1+	2+	3+	Estatus Hídrico Global	0	1+	2+	3+
Estatus Muscular:					La evaluación cuantitativa global del estado físico del paciente se determina mediante una valoración global subjetiva de todos los déficits corporales que presente el paciente teniendo en cuenta que <u>las deficiencias musculares pesan más que los déficits del tejido graso y éstos más que el exceso de fluidos.</u>				
Músculos temporales	0	1+	2+	3+	<div> Sin déficit = 0 puntos Déficit leve = 1 punto Déficit moderado = 2 puntos Déficit severo = 3 puntos </div>				
Claviculas (pectorales y deltoides)	0	1+	2+	3+					
Hombros (deltoides)	0	1+	2+	3+					
Músculos interóseos	0	1+	2+	3+					
Escápula (latissimus dorsi, trapecio, deltoides)	0	1+	2+	3+	<div> Puntuación total tabla 4 = <input type="text"/> </div>				
Cuádriceps	0	1+	2+	3+					
Gastronemios	0	1+	2+	3+					
Estatus Muscular Global	0	1+	2+	3+					

TABLA 5. – Valoración Global Subjetiva del Estado Nutricional del Paciente. Categorías			
Categoría	Estado A Bien nutrido	Estado B Moderadamente malnutrido o sospechosamente malnutrido	Estado C Severamente malnutrido
Peso	Sin pérdida de peso o sin retención hídrica reciente	A 5% pérdida de peso en el último mes (ó 10% en 6 meses) Peso no estabilizado	A > 5% pérdida de peso en el último mes (ó 10% en 6 meses) Peso sin estabilizar
Ingesta	Sin déficit o mejora significativa reciente	Disminución significativa en la ingesta	Déficit severo en la ingesta
Impacto de la nutrición en los síntomas	Ninguno o mejora significativa permitiendo una ingesta adecuada	Existe impacto de la nutrición en los síntomas (Sección 3 de la VGS-GP)	Existe impacto de la nutrición en los síntomas (Sección 3 de la VGS-GP)
Funcionalidad	Sin afectación o mejora reciente significativa	Deterioro moderado o deterioro reciente de la misma	Deterioro severo o deterioro reciente significativo
Examen físico	Sin déficit o deficiencia crónica pero con reciente mejoría clínica	Evidencia de pérdida de leve a moderada de masa grasa y/o masa muscular y/o tono muscular a la palpación	Signos evidentes de malnutrición (Ej.: pérdida severa de tejidos graso, muscular, posible edema)
FD Ottery, 2000 Evaluación Global (A, B o C) =			

Tomado de: Anexo 2: Soporte Nutricional en le Paciente Oncológico. En: Gómez C, Sastre A. Soporte Nutricional en el Paciente Oncológico. 2ª ed. You&Us S.A. Madrid, 2004: 299-307.

Anexo 3. Test de frecuencia de consumo de alimentos

Esta encuesta ayudará a conocer su dieta habitual.

Marque con una "X" la casilla que mejor se adapte a su consumo.

Si marca la casilla de consumo diario, no lo haga en consumo semanal.

	Fecha
Basal	
Al mes	

CONSUMO DIARIO			CONSUMO SEMANAL		
1 vez	2-3 veces	4 o más veces	1 vez	2 - 3 veces	4 o más

1. Lácteos

Leche

--	--	--	--	--	--

2. Alimentos proteicos

Carnes rojas. Ternera, cordero, cerdo

Carnes blancas. Carnes de ave y conejo

Embutidos y fiambres

Chorizo, jamón serrano, salchichón, jamon york, pavo

Pescados blancos. Merluza, lubina, dorada

Pescados azules. Boquerones, salmón, atún, sardinas

Mariscos. Gambas, chirlas, mejillones

Huevos

Legumbres

Garbanzos, judías, lentejas, guisantes

3. Verduras y Hortalizas.

Espinacas, acelgas, j. Verdes, brócoli, coliflor

Lechuga, tomate, cebolla, pepino, pimiento

4. Frutas

Naranjas, peras, manzanas, plátano, kiwis, sandía

--	--	--	--	--	--

5. Frutos Secos

Nuez, pipa, almendra, cacahuete, avellana, castaña

--	--	--	--	--	--

6. Pan, Cereales y Similares

Pan

Pastas. Macarrones, fideos, espaguetis, canelones,

Arroz

Patata/Boniato/Batata

7. Aceites, Grasa y Dulces

Aceite de oliva, girasol

Mantequilla/margarina

Galletas

Bollería. Croisant, donuts, magdalenas, bizcochos, ...

Mermelada, miel, azúcar

8. Bebidas

Agua

Zumos naturales

Refrescos y zumos envasados

Vino/Cerveza

Bebidas Alcohólicas

Café o infusiones

Anexo 4. Procedimiento normalizado para el posicionamiento y uso de Antineoplásicos orales dispensados desde la Unidad de Pacientes Externos.

Realizado por:	Aprobado por:
Dña. Almudena Ribed Farmacéutica Residente	D. Vicente Escudero Farmacéutico Adjunto

1. VALIDACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN

Para la validación de la prescripción se debe tener en cuenta la indicación y la dosis del fármaco.

Indicación: Los tratamientos prescritos para una indicación diferente a la autorizada por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, aquellos no incluidos en la Guía Farmacoterapéutica o los que sean solicitados en unas condiciones diferentes a las aprobadas por la Comisión de Farmacia y Terapéutica, deberán ser autorizados por la Dirección Médica antes de la dispensación al paciente.

A continuación se detallan las principales indicaciones, que también está recogidas en la Tabla I (*Antineoplásicos orales dispensados desde la Unidad de Pacientes Externos*):

Mieloma múltiple

- 1ª línea: talidomida o bortezomib.
- 2ª línea: lenalidomida (pacientes con MM refractario o recaída que no responden, presentan progresión, intolerancia o contraindicación tanto a talidomida como a bortezomib (ej. neurotoxicidad importante).

Leucemia Mieloide Crónica

- 1ª línea: imatinib. Antes de pasar a la segunda línea se debe probar subir la dosis de imatinib.
- 2ª línea: nilotinib.
- 3ª línea: dasatinib.

Leucemia linfoblástica aguda Ph+(LLA Ph+)

- 1ª línea: imatinib.
- 2ª línea: dasatinib.

Cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico

- 1ª línea: gefitinib si mutación activadora de EGFR-TK.
- 2ª línea o EGFR desconocido: erlotinib.

Cáncer renal metastásico

- 1ª línea: sunitinib (bajo o intermedio riesgo y no subsidiarios de inmunoterapia, ECOG: 0-1 y ausencia de metástasis cerebrales).
- 2ª línea: pazopanib
- 3ª línea: everolimus o sorafenib.

Cáncer hepatocelular avanzado

- Sorafenib: estadio C de la clasificación BCLC, que incluye un estado funcional bueno (ECOG 0-2) y función hepática preservada (Child-Pugh A y B < 7 puntos) y edad no avanzada.

Tumor del estroma gastrointestinal (GIST)

- 1ª línea: imatinib.
- 2ª línea: sunitinib.

Cáncer de próstata

- Abiraterona (tratamiento tras progresión a la castración y a un esquema con taxanos).

Sarcoma de tejidos blandos

- Pazopanib: tras fracaso de quimio IV.

Ajuste posológico: Estos tratamientos son susceptibles de ajustes posológicos en función de parámetros bioquímicos, parámetros hematológicos y otros efectos adversos como las reacciones cutáneas. Ver tabla II (*Ajuste posológico de los antineoplásicos orales dispensados desde la UPE*)

2. INFORMACIÓN AL PACIENTE

Siempre que un paciente inicie un nuevo tratamiento será atendido en la consulta por un farmacéutico. Al comienzo de cada tratamiento se entregará al paciente una hoja **informativa** del correspondiente fármaco. El farmacéutico deberá asegurarse de que el paciente ha entendido la información recibida.

Tabla I. Antineoplásicos orales dispensados desde la Unidad de Pacientes Externos

Fármaco	Indicación	Dosis	Forma de administración	Interacciones	Reacciones adversas	Precauciones	Observaciones
ABIRATERONA (Zytiga®)	+prednisona: Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en adultos cuya enfermedad ha progresado durante o tras un régimen de quimioterapia basado en docetaxel	1000 mg	-Tomar enteros con agua -1h antes o 2 h tras ingestión de alimentos -En caso de olvido de la dosis, reanudar tto al día siguiente	-Antibióticos -Antifúngicos -Antivirales -Anticoagulantes -Antiepilépticos: fenitoína, carbamazepina, fenobarbital -Hipérico y pomelo -Paclitaxel y replaginida -Propranolol, venlafaxina, codeína, tramadol	-Hipertensión, hipopotasemia y retención de líquidos -Reducción de la densidad ósea (fracturas) -Infección urinaria	-Interrumpir el tto si ↑ALT 5 veces su valor normal y monitorizar función hepática. Suspenderlo si ↑ALT 20 veces su valor normal -Contraindicado en embarazo -Medidas anticonceptivas si se mantienen relaciones con mujer en edad fértil o embarazada -Contiene lactosa -Alteraciones hepáticas, alteraciones cardíacas e insuf renal grave	-Se debe medir las transaminasas antes de iniciar el tto, cada 2 semanas durante los 3 primeros meses de tto y posteriormente 1 vez al mes -Monitorizar la tensión arterial, potasemia y retención de líquidos
DASATINIB (Sprycel®)	3ª línea LMC (Ph+) en fase crónica de diagnóstico reciente	100mg/día Ver tabla de ajuste de dosis	-Enteros con agua. -Con o sin alimentos -Recuperar la dosis si han transcurrido <6h -Lávese las manos antes y después de cada toma	-Fcos que alteran el pH del estómago (omeprazol) -Antifúngicos -Antibióticos -Antivirales Antiepilépticos -Corticoides -Hipérico y pomelo	-Alteraciones GI -Alteraciones cardíacas: arritmias, IC; palpitaciones -Hipertensión pulmonar arterial -Retención de líquidos -Infecciones -Hemorragias, anemia, neutropenia, trombocitopenia. -Erupción cutánea -Cansancio, anorexia, mialgia, cefalea -Alteraciones visuales	-Contraindicado en embarazo y lactancia -Teratógeno: 2 medidas anticonceptivas hasta cuatro semanas después de suspender el tto -Contiene lactosa -Interrumpir tto si derrame pleural -Insuf. hepática, alteraciones cardíacas (↑QT) y pacientes con tendencia a retención de líquidos	-Hidratación y protección solar -Gel sin detergente y champús suaves
	2ª línea LLA (Ph+) y crisis blástica linfoide procedente de LMC	140mg/día Ver tabla de ajuste de dosis					

ERLOTINIB (Tarceva®)	2ª línea: cáncer pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico tras una QT basada en platino 1ª línea si se desconoce mutación EGFR por falta de muestra	150 mg/día Ver tabla de ajuste de dosis	-Entero o disuelto 1h antes o 2 tras ingestión de alimentos -Recuperar la dosis si han transcurrido <12h de la toma habitual	-Fcos alteran pH estómago (Omeprazol) -Antibióticos -Antifúngicos -Antivirales -Antiepilépticos -Hipérico y pomelo -Derivados de cumarina -Estatinas -Ciclosporina -Verapamilo	-Síntomas propios de enfermedad pulmonar intersticial -Alteraciones GI (diarrea) - Rash , prurito, sequedad -Algún signo de sangrado -Infecciones -Fatiga -Disminución del apetito y pérdida de peso -Trastornos oculares	-Contraindicado en embarazo, lactancia y pediatría -Contiene lactosa -Medidas anticonceptivas hasta dos semanas después de suspender el tto -Insuf hepática grave -Insuf renal grave -Fumadores: concentración plasmática de erlotinib en fumadores < respecto a las que presentan los no fumadores	-Se debe llevar a cabo el test de la mutación de EGFR -Considerar la realización de examen de la función hepática de forma periódica, especialmente en pacientes con problemas hepáticos
	Cáncer de páncreas metastático en combinación con gemcitabina	100 mg/día Ver tabla de ajuste de dosis					
EVEROLIMUS (Afinitor®)	+Examestano en 2ª línea: Cáncer de mama (receptor hormonal+/HER2/neu-)	10 mg/día	-Enteros con o sin alimentos -Recuperar solo si ≤12h desde la toma normal	-Antihipertensivos: diltiazem, verapamilo -Antibióticos -Antifúngicos -Antivirales -Antiepilépticos: fenitoína, carbamazepina, fenobarbital -Hipérico y pomelo -Corticoides -Aprepitant	-Alteraciones GI (diarrea, náuseas, vómitos) -Úlceras en la boca, estomatitis y mucositis bucal -Alteraciones hematológicas: anemia, leucopenia -Reacciones cutáneas -Infecciones -Alteración del gusto, anorexia, astenia -Hipertensión	-Contraindicado en embarazo y lactancia -Contiene lactosa -Medidas anticonceptivas hasta dos semanas después de finalizar el tto. -Insuf hepática, Insuf renal -Diabetes -Neumonitis no infecciosa	-Hidratación y protección solar -Enjuagues sin alcohol o agua oxigenada -Recomendado hemograma completo, control de función renal
	Tumor neuro-endocrino del páncreas						

	3ª línea: Carcinoma de células renales avanzado, previo tto dirigido al factor del crecimiento del endotelio vascular				-Insomnio, cefalea -Edemas periférico -Neumonitis		
GEFITINIB (Iressa®)	1ª línea: Cáncer de pulmón no microcítico avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR	250 mg/día	-Entero o disuelto en agua -Con o sin alimentos -Recuperar solo si <12h dosis normal	-Fcos que modifiquen el pH del estómago (omeprazol) -Antibióticos -Antifúngicos -Antivirales -Antiepilépticos -Anticoagulantes -Hipérico y pomelo -Vinorelbina	-Alteraciones GI (diarrea grave o persistente, náuseas, vómitos) -Síntomas propios de enfermedad pulmonar intersticial -Infecciones -Alteraciones cutáneas (rash) -Fatiga, anorexia	-Contraindicado en embarazo y lactancia -Contiene lactosa -Insuficiencia hepática -En caso de enfermedad pulmonar intersticial, valorar suspensión tto según gravedad	-Hidratación y protección solar

IMATINIB (Glivec®)	<p>1ª línea:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Tumor del estroma gastrointestinal malignos no resecables/metastáticos (GIST) -Leucemia mieloide crónica (LMC) -Leucemia linfoblástica aguda Ph+(LLA Ph+) -Síndrome hipereosinofílico avanzado y leucemia eosinofílica crónica -Síndromes mielodisplásicos/mielo proliferativos -Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) no resecable 	<p>GIST 400 mg/día LMC</p> <ul style="list-style-type: none"> -Fase crónica 400 mg/día -Fase acelerada 600 u 800mg/día -Crisis blástica 600 u 800mg/día <p>LLA Ph+ 600 mg/día SHE/LEC 100 mg/día SMD/SMP 400 mg/día DFSP 800 mg/día</p> <p>Ver tabla de ajuste de dosis</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Tomar con alimentos y un gran vaso de agua -Enteros o disueltos -Si se precisa tomar 800mg, se debe tomar 400mg dos veces al día -Lavar las manos si manipulación de cápsulas abiertas 	<ul style="list-style-type: none"> -Antibióticos -Antifúngicos -Antivirales -Warfarina y derivados cumarínicos -Antiepilépticos: fenitoína, carbamazepina, fenobarbital -Dexametasona -Hipérico y pomelo -Paracetamol -Levotiroxina -Estatinas -Bloqueantes del canal de calcio 	<p>-Trombopenia, trombocitopenia, anemia (LMC)</p> <ul style="list-style-type: none"> -Hemorragias (GIST) -Mareos -Vómitos, náuseas -Diarrea, estreñimiento, indigestión. -Erupciones cutáneas y edemas superficiales. -Inflamación de los tobillos y cara -Disminución del apetito -Fatiga -Cefalea y dolor articular -Calambres musculares 	<ul style="list-style-type: none"> -Contraindicado en pediatría, embarazo y lactancia. -Hipotiroidismo (pacientes en tto con levotiroxina) -Retención de líquidos -Hepatotoxicidad -Hemorragia gastrointestinal -Afectación cardíaca -Antes de iniciar el tto, se recomienda la corrección de la deshidratación y el tto de los niveles altos de ácido úrico, debido a la posible aparición del síndrome de lisis tumoral 	<ul style="list-style-type: none"> -Durante el tto deben realizarse regularmente recuentos sanguíneos completos y la función hepática debe ser controlada -Los pacientes con alteración renal deberán recibir la dosis inicial mínima -Gel de baño sin detergente -Champús suaves -Hidratación y protección solar
LENALIDOMIDA (Revlimid®)	<p>2ª línea: Mieloma múltiple (< 75 años, con polineuropatía)</p>	<p>25 mg/día. Ciclos de 28 días: 1 vez/día durante 21 días y descansa 7</p> <p>En combinación dexametasona: 40 mg/día, los días 1 a 4, 9 a 12 y 17 a 20 de los primeros 4 ciclos y los días 1 a 4 en ciclos</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Con o sin alimentos -Enteras (no abrir cápsulas) -Lávese las manos antes y después de cada toma -Solo recuperar la dosis si han transcurrido <12h de la toma habitual 	<p>Interrumpir el tratamiento con agentes eritropoyéticos cuando Hb> 12 g/dl por riesgo de trombosis</p> <ul style="list-style-type: none"> -Monitorizar niveles de digoxina, warfarina, acenocumarol 	<ul style="list-style-type: none"> -Fatiga, mareo - Neutropenia, trombocitopenia, anemia -Estreñimiento, diarrea -Calambres musculares -Pérdida apetito -Erupción cutánea -Alteraciones cardiovasculares -Insuf renal -Hipotiroidismo -Neuropatía -Síndrome de lisis tumoral 	<ul style="list-style-type: none"> -No iniciar tto si el recuento absoluto de neutrófilo (RAN) es < 1,0 x 10⁹/l o si el recuento de plaquetas es < 75 x 10⁹/l. -Contraindicado en embarazo y lactancia -Contiene lactosa -Teratógeno: varones medidas anticonceptivas hasta una semana después de suspender el tto -Avisar al médico si signos de tromboembolismo (respiración entrecortada, dolor torácico, o 	<ul style="list-style-type: none"> -No se ha ensayado en mayores de 86 años.

		posteriores Ver tabla de ajuste de dosis				edema de las extremidades) -Suspenderse si exantema vesicular o exfoliativo	
NILOTINIB (Tasigna®)	2ª línea: LMC Ph+ en fase crónica	300 mg dos veces al día Ver tabla de ajuste de dosis	-Enteras -1h antes o 2h tras ingestión de alimentos -Lavar las manos antes y después de la toma -Recuperar olvido dosis solo si <12h dosis normal	-Antibióticos -Antifúngicos -Antivirales -Anticoagulantes -Antiepilépticos: fenitoína, carbamazepina, fenobarbital -Midazolam -Hipérico y pomelo	-Alteraciones GI (diarrea, vómitos) -Alteraciones cutáneas -Infecciones -Neutropenia, trombocitopenia, hemorragias -Hipercolesterolemia -Insomnio -Neuropatías periféricas -Arritmias, hipertensión -Mialgia, artralgia, cefaleas, fatiga	-Contraindicado en embarazo, lactancia y pediatría -Contiene lactosa -Medidas anticonceptivas doble -Insuficiencia hepática, enfermedad cardíaca relevante (↑QT), pacientes con antecedentes de pancreatitis.	Se recomienda antes del inicio del tto la corrección de la deshidratación clínicamente significativa y el tto de los niveles altos de ácido úrico por la posible aparición del síndrome de lisis tumoral -Hidratación y protección solar -Gel sin detergente y champús suaves
PAZOPANIB (Votrient®)	2ª línea: Carcinoma de células renales en pacientes con toxicidad a sunitinib 1ª línea: Sarcoma de tejidos blandos avanzado tras quimioterapia previa	800 mg/día	-Enteros con agua -Sin alimentos -Recuperar dosis solo si <12h dosis normal	-Antibióticos -Antifúngicos -Antivirales -Anticoagulantes -Antiepilépticos: fenitoína, carbamazepina, fenobarbital -Hipérico y pomelo - Estatinas	-Alteraciones GI (diarrea, vómitos) - Hipertensión -Infección -Insomnio, fatiga -Trastornos hematológicos: neutropenia, trombocitopenia -Alopecia -Erupción cutánea -Cefalea, mareo -Anorexia, disgeusia	-Contraindicado en embarazo y lactancia -Medidas anticonceptivas doble -Insuficiencia hepática (se recomienda dosis de 200mg en insuf hepática moderada) -Hipertensión arterial y otras alteraciones cardíacas (↑QT) -Hipotiroidismo	-Hidratación y protección solar -Se recomienda monitorizar las pruebas hepáticas en suero antes de iniciar el tto y al menos una vez cada 4 semanas durante los 4 primeros meses de tto. -Se recomienda control presión arterial durante tto

SORAFENIB (Nexavar®)	1ª línea: Carcinoma hepatocelular	400mg dos veces al día (2 comp/12h)	-Enteros con agua -1h antes o 2 h tras ingestión de alimentos -Recuperar la dosis si han transcurrido <6h	-Fcos que modifican el pH del estómago (Omeprazol) -Antibióticos. -Antiepilépticos: fenitoína, carbamazepina, fenobarbital -Dexametasona. -Hipérico -Warfarina, acenocumarol. -Digoxina	-Hipertensión -Reacciones cutáneas -Infecciones -Alopecia -Alteraciones GI (diarrea, náuseas,...) -Fatiga	-Contraindicado en embarazo y lactancia -Suspender tto en caso de toxicidad dermatológica grave, hemorragia, crisis hipertensiva u otra alteración cardíaca grave -↑QT (arritmias)	-Control tensión arterial, especialmente en inicio tto -Hidratación y protección solar -Gel sin detergente y champús suaves. -Cicatrización: Pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas, se recomienda interrupción del tratamiento
	3ª línea: Carcinoma de células renales						
SUNITINIB (Sutent®)	2ª línea: Tumor maligno no reseable/metastásico del estroma gastrointestinal (GIST) tras fracaso tto imatinib.	50 mg/día Ciclos de 6 semanas: 4 semanas de tto + 2 semanas de descanso	-Enteras con agua, con o sin alimentos -Recuperar solo si <12h dosis normal	-Antibióticos -Antifúngicos -Antivirales -Antiepilépticos: fenitoína, carbamazepina, fenobarbital -Dexametasona -Hipérico y pomelo -Fcos sobre ritmo cardíaco	-Hipertensión arterial, IC, arritmias, tromboembolismo. -Alteraciones GI -Alteraciones cutáneas (despigmentación, sequedad) -Anemia, neutropenia, trombocitopenia, hemorragia -Infecciones -Hipotiroidismo -Cefalea, disgeusia, mareos, fatiga, dolor extremidades -Lagrimo	-Contraindicado en población pediátrica, embarazo y lactancia -Diabetes, hipertensión -Avisar al médico si signos de tromboembolismo (respiración entrecortada, dolor torácico, o edema de las extremidades). La dosis diaria no debe estar por debajo de 25 mg ni exceder de 75 mg (a excepción de si se administrasen concomitantemente inductores potentes del CYP3A4 que podríamos llegar hasta un máximo de 87,5 mg/día)	-Gel baño sin detergente y cremas con aloe vera -Hidratación y protección solar -Realizar recuentos sanguíneos completos al ppio de cada ciclo de tratamiento (especialmente en pacientes con tto con anticoagulantes) - analítica basal de la función tiroidea.
	1ª línea: Carcinoma células renales avanzado /metastático						
	Tumor neuroendocrino pancreático diferenciado/no reseable/ metastático	37,5 mg/día					

TALIDOMIDA (Thalidomide Pharmion®)	1ª línea: Mieloma múltiple en combinación con melfalán y prednisona	200 mg/día Si se combina con dexametasona, administrarla los días 1-4, 9-12 y 17-20 en ciclos de 28 días	-Tomar enteras con agua 1hr después de la cena -Lavarse las manos antes y después de cada toma -Recuperar solo si <12h dosis normal	-Antibióticos -Antifúngicos -Antivirales -Antiepilépticos: fenitoína, carbamazepina, fenobarbital -Inmunosupresores -Depresores del sistema nervioso central	-Neutropenia, anemia, hemorragias -Alteraciones GI: náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento. -Reacciones cutáneas -Hipotensión ortostática -Bradicardia, arritmias -Hipocalcemia -Fatiga, mareos, cefalea -Convulsiones -Signos de tromboembolismo -Neuropatías periféricas	-Contraindicado en embarazo y lactancia -Teratógeno: varones medidas anticonceptivas hasta 4 semanas después de suspender el tto. -Pacientes epilépticos u otras alteraciones neurológicas y pacientes con enfermedad cardíaca y antecedentes trombóticos -Avisar al médico si signos de tromboembolismo (respiración entrecortada, dolor torácico, o edema de las extremidades)	
---	---	---	---	---	---	---	--

Tto: tratamiento; ALT: alanina aminotransferasa; Hb: hemoglobina; insuf: insuficiencia; LMC: leucemia mieloide crónica; LLA: leucemia linfoblástica aguda; Ph+: filadelfia positivo; Fcos: fármacos; GI: gastrointestinales; IC: insuficiencia cardíaca; EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico; GIST: tumor del estroma gastrointestinal; SHE/LEC: síndrome hipereosinofílico avanzado y leucemia eosinofílica; SMD/SMP: síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos; DFSP: dermatofibrosarcoma protuberans; ppio: principio; RAN: recuento absoluto de neutrófilos; CYP: citocromo P450.

Tabla II. Ajuste posológico de los antineoplásicos dispensados

FÁRMACO	MOTIVO DE LA MODIFICACIÓN	CUANDO...	PAUTA RECOMENDADA
DASATINIB (Sprycel)	Neutropenia y trombocitopenia	LCM fase crónica Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) < 0,5 x 10 ⁹ /l y/o plaquetas < 50 x 10 ⁹ /l	-Suspender tto hasta RAN ≥ 1,0 x 10 ⁹ /l y plaquetas ≥ 50 x 10 ⁹ /l. -Reanudar a la dosis inicial -2º episodio: paquetas < 25 x 10 ⁹ /l, RAN < 0,5 x 10 ⁹ /l repetir proceso reanudando el tto a 80 mg -3º episodio: reducir hasta 50 mg o interrumpir tto (en pacientes resistentes al tto previo)
		LCM fase acelerada o blástica/ LLA Ph+ RAN < 0,5 x 10 ⁹ /l o plaquetas < 10 x 10 ⁹ /l	-Descartar que la citopenia esté relacionada con la leucemia -Suspender tto hasta RAN ≥ 1,0 x 10 ⁹ /l y plaquetas ≥ 20 x 10 ⁹ /l -Reanudar a la dosis inicial -2º episodio: Reducir a 100 mg -3º episodio: 80 mg Si la citopenia está relacionada con la leucemia, valorar aumentar la dosis a 180 mg
	Reacciones adversas no hematológicas	Grado 2	-Interrumpir hasta remisión -Reanudar a la dosis inicial -Sigüientes episodios: reducir dosis
		Grado 3 o 4	-Interrumpir hasta remisión -Reanudar: - fase crónica-80 mg - fase acelerada/LLA-50 mg
ERLOTINIB (Tarceva)	Función hepática	Función hepática normal: bilirrubina normal >3 veces LSN	Suspender tto
		- Función hepática dañada con bilirrubina normal >3 veces LSN - Función hepática dañada con hepatotoxicidad: Bilirrubina >3 LSN y transaminasas >5 LSN	- La dosis inicial reducida recomendada es de 75 mg/día (pacientes con AST>3 veces el LSN o bilirrubina directa 1-7 mg/dl) - Suspender tto
IMATINIB (Glivec)	Neutropenia y trombocitopenia	SHE/LEC (dosis inicial 100 mg) RAN < 1,0 x 10 ⁹ /l o plaquetas < 50 x 10 ⁹ /l	1. Interrumpir 2. Reanudar cuando RAN >1,5 x 10 ⁹ /l y plaquetas >75 x 10 ⁹ /l
		LMC fase crónica, SMD/SMP y GIST (dosis inicial 400mg) SHE/LEC (a dosis de 400 mg) RAN <1,0 x 10 ⁹ /l o plaquetas <50 x 10 ⁹ /l	1. Interrumpir hasta RAN>1,5 x 10 ⁹ /l y plaquetas >75 x 10 ⁹ /l 2. Reanudar 3. Si ocurre la situación de RAN <1,0 x 10 ⁹ /l o plaquetas <50 x 10 ⁹ /l, repetir el paso 1 y reanudar a dosis reducida de 300 mg

		LMC pediátrica fase crónica (a dosis de 340mg/m ²) RAN <1,0 x 10 ⁹ /l y/o plaquetas <50 x 10 ⁹ /l	1. Interrumpir hasta RAN >1,5 x 10 ⁹ /l y plaquetas >75 x 10 ⁹ /l 2. Reanudar 3. Si ocurre la situación de RAN<1,0 x 10 ⁹ /l o plaquetas <50 x 10 ⁹ /l, repetir el paso 1 y reanudar a dosis reducida de 260 mg/m ²
		LMC fase acelerada y crisis blástica y LLA Ph+ (dosis inicial 600 mg) RAN<0,5 x 10 ⁹ /l y/o plaquetas <10 x 10 ⁹ /l	1. Comprobar si la citopenia se debe a la leucemia 2. Si no está relacionada reducir a 400 mg 3. Si persiste 2 semanas, reducir hasta 300 mg 4. Si persiste 4 semanas y sigue sin estar relacionada con la leucemia, interrumpir hasta RAN >1 x 10 ⁹ /l y plaquetas >20 x 10 ⁹ /l, y reanudar a 300mg
		LMC pediátrica fase acelerada y crisis blástica (dosis inicial 340 mg/m ²) RAN <0,5 x 10 ⁹ /l y/o plaquetas <10 x 10 ⁹ /l	1. Comprobar si la citopenia se debe a la leucemia 2. Si no está relacionada reducir a 260 mg/m ² 3. Si persiste 2 semanas, reducir hasta 200 mg/m ² 4. Si persiste 4 semanas y sigue sin estar relacionada con la leucemia, interrumpir hasta RAN >1 x 10 ⁹ /l y plaquetas >20 x 10 ⁹ /l, y reanudar a 200 mg/m ²
		DFSP (a una dosis de 800 mg) RAN <1,0 x 10 ⁹ /l o plaquetas <50 x 10 ⁹ /l	1. Interrumpir hasta que RAN >1,5 x 10 ⁹ /l y plaquetas >75 x 10 ⁹ /l 2. Reanudar el tratamiento a 600 mg 3. Si ocurre la situación de RAN<1,0 x 10 ⁹ /l y/o plaquetas <50 x 10 ⁹ /l, repetir el paso 1 y reanudar a la dosis reducida de 400 mg
LENALIDOMIDA (Revlimid)	Trombocitopenia	1º disminución plaquetas < 30 x 10 ⁹ /l	Interrumpir el tratamiento
		- Si vuelven a ≥ 30 x 10 ⁹ /l	Reanudar a 15 mg/24 h
		Cada disminución posterior a < 30 x 10 ⁹ /l	Interrumpir
		- Si vuelven a ≥ 30 x 10 ⁹ /l	Reanudar al siguiente nivel de dosis más bajo (10 ó 5 mg) /24 h. No administrar dosis inferiores a 5 mg /24 h
	Neutropenia	1º disminución neutrófilos < 0,5 x 10 ⁹ /l	Interrumpir el tratamiento
		- Si vuelven a ≥ 0,5 x 10 ⁹ /l y la neutropenia es la única toxicidad observada	Reanudar a la dosis inicial 25 mg/24 h

		- Si vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ y se observan otras toxicidades hematológicas dependientes de la dosis distintas a neutropenia	Reanudar a con 15 mg/24 h
		Cada disminución posterior a $< 0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir
		- Si vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Reanudar al siguiente nivel de dosis más bajo (15, 10, 5 mg) /24 h. No administrar dosis inferiores a 5 mg/24 h
	Insuficiencia renal	Moderada ($30 \leq CLcr < 50$ ml/min)	10 mg una vez al día (hasta 15 mg una vez al día después de 2 ciclos si el paciente no responde al tto y lo tolera)
		Grave ($CLcr < 30$ ml/min, no requiere diálisis)	15 mg en días alternos (hasta 10 mg una vez al día si el paciente tolera el tto)
		Terminal ($CLcr < 30$ ml/min, requiere diálisis)	5 mg una vez al día. En los días de diálisis, la dosis debe administrarse tras la diálisis
NILOTINIB (Tasigna)	Neutropenia y trombocitopenia	$RAN < 1,0 \times 10^9/l$ y/o recuento de plaquetas $< 50 \times 10^9/l$	1. Interrumpir 2. Reanudar a las 2 semanas a la dosis previa cuando $RAN > 1,0 \times 10^9/l$ y/o plaquetas $> 50 \times 10^9/l$ 3. Si el hemograma se mantiene bajo, puede necesitarse una reducción a 400mg/24h o interrumpir el tratamiento
	Parámetros hepáticos	Si \uparrow lipasa sérica o \uparrow bilirrubina y transaminasas, grado 3 ó 4	Reducirse la dosis a 400 mg/24h o interrumpir el tratamiento

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; LMC: leucemia mieloide crónica; LLA: leucemia linfoblástica aguda; Ph+: filadelfia positivo; RAN: recuento absoluto de neutrófilos; LSN: límite superior normal; GIST: tumor del estroma gastrointestinal; SHE/LEC: síndrome hipereosinofílico avanzado y leucemia eosinofílica; SMD/SMP: síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos; DFSP: dermatofibrosarcoma protuberans; CLcr: aclaramiento de creatinina.

Anexo 5. Check-list de seguimiento farmacoterapéutico en la entrevista clínica

NÚMERO DE HISTORIA:	FECHA:
Tratamiento:	Indicación:
<p><input type="checkbox"/> Administración: con o sin alimentos. Si vomita en la media hora siguiente a la administración, volver a administrar, más de media hora no. Fijar un horario con el paciente.</p> <p><input type="checkbox"/> Conservación y manipulación: proteger de la luz y de la humedad. Almacenar fuera del alcance de los niños. Lavar las manos en la manipulación.</p> <p><input type="checkbox"/> Medidas anticonceptivas: utilizar medidas anticonceptivas, dobles en caso de mujeres, incluso tiempo tras finalizar el tratamiento.</p> <p><input type="checkbox"/> Devolución de medicación sobrante al Servicio de Farmacia: si se lo cambian o lo suspenden.</p> <p><input type="checkbox"/> Adherencia = ____ % Reforzar adherencia. Ante un olvido, debe tomarse la dosis si la hora está más cerca de la toma olvidada. Si está más próxima a la siguiente administración, no tomarlo y seguir con el horario previsto.</p> <p><input type="checkbox"/> Efectos adversos: explicar los más frecuentes y cómo prevenirlos y manejarlos.</p> <p><input type="checkbox"/> Parámetros analíticos: registrar aquellos que tengan interés por toxicidad o por ajuste posológico (tabla II del procedimiento):</p> <div style="border-bottom: 1px solid black; height: 20px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="border-bottom: 1px solid black; height: 20px; margin-bottom: 5px;"></div>	
<p><input type="checkbox"/> Otros tratamientos crónicos (revisar interacciones):</p> <div style="border-bottom: 1px solid black; height: 20px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="border-bottom: 1px solid black; height: 20px; margin-bottom: 5px;"></div>	
<p><input type="checkbox"/> PRM identificados y consultas realizadas por del paciente:</p> <div style="border-bottom: 1px solid black; height: 20px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="border-bottom: 1px solid black; height: 20px; margin-bottom: 5px;"></div>	

Anexo 6. Hoja de información al paciente de Pazopanib

PAZOPANIB (VOTRIENT® comprimidos)



Servicio de Farmacia
HGU Gregorio Marañón

QUÉ ES Y PARA QUÉ SE UTILIZA



Pazopanib es un inhibidor tirosin kinasa que se utiliza en el tratamiento del **carcinoma de células renales** avanzado y en determinados subtipos de **sarcoma de tejidos blandos** avanzado que hayan recibido previamente tratamiento con quimioterapia.

CÓMO TOMARLO



Siga la pauta que le ha indicado su médico.
Tome los comprimidos enteros. Éstos no se deben masticar, machacar ni partir.
Deben tomarse en **ayunas (al menos 1 hora antes o 2 horas después de comer)**.
No debe tomar pomelo ni zumo de pomelo.

QUÉ HACER SI SE OLVIDA UNA TOMA



Tómela tan pronto como sea posible, a no ser que hayan pasado más de 12 horas desde el olvido. En este caso, no tome la dosis olvidada y espere a la siguiente dosis a la hora habitual.
Nunca tome una dosis doble para compensar un olvido.

QUÉ EFECTOS ADVERSOS PUEDEN APARECER



- Los efectos adversos más frecuentes son: **diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, alteración del gusto, disminución del apetito, cefalea, alopecia, erupciones, fatiga e hipertensión.**
- Vigile su tensión arterial**, ya que pazopanib la podría incrementar.
- Puede presentar **reacciones cutáneas**: manténgase hidratado, utilice cremas hidratantes, champús neutros y protección solar.
- Acuda a Urgencias ante signos de **infección** (fiebre, tos persistente, dolor y dificultad al orinar), ya que puede aumentar el riesgo de infecciones.
- Acuda a Urgencias si observa las heces muy oscuras o con sangre.

CÓMO CONSERVAR EL MEDICAMENTO



A **Tª ambiente** (no superior a 30°C). Evite la humedad, la luz directa y el calor.
Consérvelo, siempre que sea posible, en su envase original.
Lávese las manos tras su manipulación.
Manténgalo fuera de la vista y del alcance de los niños.

Y RECUERDE...

- Comunique a su médico o farmacéutico todos los medicamentos** (incluso los adquiridos sin receta), suplementos dietéticos o productos naturales que esté tomando, ya que **pazopanib puede interactuar con numerosos medicamentos** (ej. omeprazol, ranitidina, simvastatina, voriconazol...).
- Si es una mujer fértil o mantiene relaciones con alguna mujer fértil, debe **utilizar medidas anticonceptivas** adecuadas.
- Avisé a su Oncólogo si va a ser intervenido, ya que su tratamiento con pazopanib podría ser suspendido por unos días.
- No deje de tomar este medicamento sin informar a su médico o farmacéutico.** La interrupción indebida, aunque sólo sea transitoria, podría llevar a una progresión del tumor.
- Este medicamento se le ha prescrito a Ud. personalmente y no debe ser utilizado por otras personas ya que puede perjudicarle aunque tenga síntomas similares a los suyos.
- No lo utilice una vez superada la fecha de caducidad.
- Devuelva la medicación no utilizada** a la farmacia del hospital.
- Nuestro horario de atención es de lunes a viernes, de 8:30 a 14:30h y los miércoles por la tarde de 15:30 a 18:30h.

HORARIO DE MEDICACIÓN	DOSIS			CÓMO TOMARLO
	Desayuno	Comida	Cena	
Votrient® 200 mg				1 hora antes o 2 horas después de las comidas
Votrient® 400 mg				

NO SE QUEDE CON DUDAS. PREGUNTE AL FARMACÉUTICO.

En el Servicio de Farmacia trabajamos para mejorar su salud y calidad de vida.

PARA MÁS INFORMACIÓN: 91 586 7714 www.madrid.org/hospitalgregoriomaranon/farmacia



Servicio de Farmacia
Hospital General Universitario
Gregorio Marañón
Comunidad de Madrid
@farma_gregorio

8. BIBLIOGRAFÍA

-
- 1 Flórez J. Farmacología humana. 5ª Ed. Barcelona. Elsevier. 2008.
 - 2 Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. La Situación del Cáncer en España. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2005.
 - 3 Organización Mundial de la Salud (OMS). Cáncer. Nota Descriptiva, Febrero 2013. [sede Web]. [Acceso 10 de Junio de 2013]. Disponible en <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/index.html>.
 - 4 Malvezzi M, Bertuccio P, Levo F, La Vecchia C, Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2013. *Ann Oncol*. 2013; 24:792–800.
 - 5 Pollán M, Michelena MJ, Ardanaz E, Izquierdo A, Sánchez-Pérez MJ, Torrella A, et al. Breast cancer incidence in Spain before, during and after the implementation of screening programmes. *Ann Oncol*. 2010; 21(3):97-102.
 - 6 Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC. 2012.
 - 7 Ponce CG, Garrido MJM. Qué es, cómo funciona y tipos de quimioterapia. [Acceso 2 de noviembre de 2013]; Disponible en: <http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/guia-actualizada/que-es-como-functiona-y-tipos-de-quimioterapia?showall=1>
 - 8 Torres NVJ, Marí AA, Cubells DA, Vandenbroucke J. La Seguridad del Paciente Oncológico. Estándares Internacionales para el Manejo de Citotóxicos. [Acceso 5 de noviembre de 2013]; Disponible en: <http://analesranf.com/ranf/index.php/funda/article/view/951/939>
 - 9 Urruticoechea A. Tratamientos biológicos: qué son y cómo actúan. [Acceso 2 de noviembre de 2013]; Disponible en: <http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/>
 - 10 Oakley C, Crowe M, Johnson M. Introducing the United Kingdom oncology nursing Society (UKONS) position statement on oral chemotherapy. *Eur J Cancer*. 2010;19:1-4.
 - 11 Moody M, Jackowski J. Are patients on oral chemotherapy in your practice setting safe? *Clin J Oncol Nurs*. 2010;14:339-46.
 - 12 Findlay M, Von Minckwitz G, Wardley A. Effective oral chemotherapy for breast cancer: pillars of strength. *Ann Oncol*. 2008; 19:212-22.
 - 13 Banna GL, Collova E, Gebbia V, et al. Anticancer oral therapy: emerging related issues. *Cancer Treat Review*. 2010;36:595-605.
 - 14 Weingart SN, Brown E, Bach, PB. NCCN Task Force Report: oral chemotherapy. *J Natl Compr Canc Netw*. 2008;6(Suppl):S1–14.
 - 15 Halfdanarson TR, Jatoi A. Oral cancer chemotherapy: the critical interplay between patient education and patient safety. *Curr Oncol Rep*. 2010;12(4):247–52.
 - 16 Borner MM, Schoffski P, de Wit R, Caponigro F, Comella G, Sulkes A, et al. Patient preference and pharmacokinetics of oral modulated UFT versus intravenous fluorouracil and leucovorin: a randomised crossover trial in advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2002;38(3):349–58.

- 17 Borner, M., Scheithauer, W., Twelves, C., Maroun, J., Wilke, H. Answering patients' needs: oral alternatives to intravenous therapy. *The Oncologist*. 2001;6(Suppl.4):12-16.
- 18 Catania, C., Didier, F., Leon, M.E., Sbanotto, A., Mariani, L., Nole, F., et al. Perception that oral anticancer treatments are less efficacious: development of a questionnaire to assess the possible prejudices of patients with cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2005;92(3):265-272.
- 19 Douglas Hanahan, Robert A. Weinberg. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, 2011; 144(5):646-54.
- 20 Ficha técnica Erlotinib. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [sede Web]. [Acceso 10 de Junio de 2013]. Disponible en <http://www.aemps.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>.
- 21 Ficha técnica de gefitinib. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [sede Web]. [Acceso 10 de Junio de 2013]. Disponible en <http://www.aemps.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>.
- 22 Ficha técnica de sorafenib. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [sede Web]. [Acceso 10 de Junio de 2013]. Disponible en <http://www.aemps.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>.
- 23 Ficha técnica de sunitinib. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [sede Web]. [Acceso 10 de Junio de 2013]. Disponible en <http://www.aemps.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>.
- 24 Ficha técnica de pazopanib. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [sede Web]. [Acceso 10 de Junio de 2013]. Disponible en <http://www.aemps.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>.
- 25 Ficha técnica everolimus. . Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [sede Web]. [Acceso 10 de Junio de 2013]. Disponible en <http://www.aemps.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>.
- 26 Ficha técnica de imatinib. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [sede Web]. [Acceso 10 de Junio de 2013]. Disponible en <http://www.aemps.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>.
- 27 Ficha técnica Dasatinib. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [sede Web]. [Acceso 10 de Junio de 2013]. Disponible en <http://www.aemps.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>.
- 28 Ficha técnica Nilotinib. Agencia Europea del medicamento. [sede Web]. [Acceso 10 de Junio de 2013]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000798/WC500034394.pdf
- 29 Ficha técnica Talidomida. Agencia Europea del medicamento. [sede Web]. [Acceso 10 de Junio de 2013]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000823/WC500037050.pdf
- 30 Ficha técnica Lenalidomida. Agencia Europea del medicamento. [sede Web]. [Acceso 10 de Junio de 2013]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000717/WC500056018.pdf
- 31 Ficha técnica Abiraterona. Agencia Europea del medicamento. [sede Web]. [Acceso 10 de Junio de 2013]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/002321/WC500112858.pdf

- 32 Bunting BA, Smith BH, Sutherland SE. The Asheville Project: Clinical and economic outcomes of a community-based long-term medication therapy management program for hypertension and dyslipidemia. *J Am Pharm Assoc.* 2008; 48:23–31.
- 33 Fernandez-Llimos F, Tuneu L, Baena M, Garcia-Delgado A, Faus Dáder M. Morbidity and Mortality Associated with Pharmacotherapy. Evolution and Current Concept of Drug-Related Problems. *Curr Pharm Des.* 2004; 10(31):3947-67.
- 34 Agency for Healthcare Research and Quality. Shojania, K.G., Duncan, B.W., McDonald, K.M. et al., eds. Making Health Care Safer: A Critical Analysis of Patient Safety Practices. Evidence Report/Technology Assessment No.43, AHRQ Publication No. 01-E058, Rockville, MD. [Acceso 23 de Noviembre 2013]. Disponible en: <http://www.ahrq.gov/clinic/ptsafety/>
- 35 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. 2020 Hacia el futuro con seguridad. 2008 [Acceso en 30 de noviembre de 2013]. Disponible en: <http://sefh.es/sefhpdfs/2020b.pdf>
- 36 Kelly, W.N. Potential risks and prevention, Part 1: Fatal adverse drug events. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2001;58:1317-24.
- 37 Lau, P.M., Stewart, K., Dooley, M. The ten most common adverse drug reactions (ADRs) in oncology patients: do they matter to you? *Support Care Cancer.* 2004;12:626-33.
- 38 Institute for Safe Medications Practices. ISMP's list of high-alert medications. Huntingdon Valley (PA): ISMP;2007.
- 39 Weingart SN, Toro J, Spencer J, Duncombe D, Gross A, Bartel S, et al. Medication errors involving oral chemotherapy. *Cancer.* 2010;116(10):2455-64.
- 40 NPSA/2008/RRR001. Risks of incorrect dosing of oral anti-cancer medicines. 2008. [Acceso 20 de Octubre 2013]. Disponible en: <http://www.nrls.npsa.nhs.uk/resources/?EntryId45=59880>
- 41 Womer RB, Tracy E, Soo-Hoo W, Bickert B, DiTaranto S, Barnsteiner JH, et al: Multidisciplinary systems approach to chemotherapy safety: Rebuilding processes and holding the gains. *J Clin Oncol.* 2002; 20:4705-12.
- 42 Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [sede Web]. [Acceso 10 de Junio de 2013]. Disponible en <https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2013/DHCPL-Votrient-22-julio-2013.pdf>
- 43 Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. BOE 179 de 27/07/2013: 55066-92.
- 44 Diccionario del Cáncer. National Cancer Institute. 2009. [Acceso 3 Agosto 2014]. Disponible en: http://9aday.cancer.gov/Templates/db_alpha.aspx?CdriD=44922&lang=spanish
- 45 Lullmann H, Mohr K, Hein L, Bieger D. Color atlas of pharmacology. 3er Ed.Thieme. New York. 2005.
- 46 National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0. Bethesda, Md: U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, 2010. [Acceso 4 Abril 2014].

-
- 47 Cornelison M, Jabbour EJ, Welch MA. Managing side effects of tyrosine kinase inhibitor therapy to optimize adherence in patients with chronic myeloid leukemia: the role of the midlevel practitioner. *J Support Oncol*. 2012;10(1):14-24.
- 48 Toxicidad de los tratamientos antineoplásicos. Ana Blasco Cordellat, Cristina Caballero, Carlos Camps Herrero. Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario de Valencia. 2012.
- 49 Roila F, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Einhorn LH, Ballatori E, et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. *Ann Oncol*. 2010;21(Suppl 5):232-43. Ed. GEPAC. 2011.
- 50 Recomendaciones básicas para pacientes en relación a la toxicidad por quimioterapia Información útil para los pacientes y sus familiares. Grupo GEPAC. Servicio de Oncología Médica Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda-Madrid y Hospital General Universitario Valencia.
- 51 Molina Villaverde R, Martín Angulo M, Arroyo Yustos M, Álvarez-Mon Soto M. Manejo general y extrahospitalario del paciente en tratamiento con quimioterapia y de sus complicaciones. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2009;10(24):1613-8.
- 52 Desai J, Yassa L, Marqusee E, et al. Hypothyroidism after sunitinib treatment for patients with gastrointestinal stromal tumors. *Ann Intern Med* 2006;145(9):660-4.
- 53 Amariles P, Giraldo NA, Faus MJ. Interacciones medicamentosas: aproximación para establecer y evaluar su relevancia clínica. *Med Clin*. 2007;129(1):27-35.
- 54 Liu YT, Hao HT, Liu CX, Wang GJ, Xie HG. Drugs as CYP 3A4 probes, inducers and, inhibitors. *Drug Metab Rev*. 2007;39(4):699-721.
- 55 Gonzalez-Carrascosa T, Sierra Sánchez JF, Martínez Bautista MJ, Manzano Martín MV, Gallego Muñoz C, Rodríguez Camacho JM, et al. Conciliación en el paciente oncológico. Guía de interacciones. 1ª Ed. Junta de Andalucía. 2013.
- 56 Van Leeuwen RW, Swart EL, Boven E, Boom FA, Schuitmaker MG, Hugtenburg JG. Potential drug interactions in cancer therapy; a prevalence study using an advanced screening method. *Ann Oncol*. 2011;22(10):2334-41.
- 57 Jefatura de Estado. Ley 29/2006, de 26 de Julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios. BOE núm. 178 de 27/07/2006. Disposición núm. 13554:28122-65.
- 58 Dirección General de Farmacia y Productos Farmacéuticos. Resolución 14/2003, de 30 de diciembre, Procedimientos para el seguimiento y control del programa de asistencia farmacoterapéutica a pacientes externos en los Servicios de Farmacia Hospitalaria de la red sanitaria de utilización pública de la Comunidad de Madrid.
- 59 Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Resolución 213/08 de 9 de abril de 2008. BOE núm. 129 de 28/05/2008. Disposición núm. 6882.
- 60 Gastelurrutia MA, García Delgado P. Aspectos generales de la dispensación. En: García Delgado P, Martínez-Martínez F, Gastelurrutia MA, Faus MJ. Dispensación de medicamentos. Ed. Ergon. Madrid, 2009.

-
- 61 McGivney MS, Meyer SM, Duncan-Hewitt W, Hall DL, Goode JR, Smith RB. Medication therapy management: Its relationship to patient counseling, disease management, and pharmaceutical care. *J Am Pharm Assoc.* 2007; 47:620–28.
- 62 FORO de Atención Farmacéutica, farmacia comunitaria. La Misión del farmacéutico. “Dispensar y seguir al paciente”. *Pharm Care Esp.* 2009; 11(Supl 1):3-4.
- 63 Hepler CH, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm.* 1990;47:533-43.
- 64 Organización Mundial de la Salud: Informe de Tokio sobre el papel del Farmacéutico en el sistema de atención de salud. *Ars Pharm.* 1995;36:285-92.
- 65 Foro de Atención Farmacéutica. Problemas relacionados con los medicamentos y resultados negativos asociados a la medicación: conceptos. *Farmacéuticos.* 2006;315:28-9.
- 66 Calvo MV, Alós M, Giráldez J, Inaraja MT, Navarro A, Nicolás J. Grupo de Trabajo Atención Farmacéutica de la SEFH. Bases de la Atención Farmacéutica en Farmacia Hospitalaria. *Farm Hosp.* 2006;30:120-3.
- 67 Ministerio de Sanidad y Consumo, Foro de atención farmacéutica. Documento de Consenso de Atención Farmacéutica. Consejo Farmacéutico, Real Academia de Farmacia y otras entidades del sector. 2008.
- 68 Ministerio de Sanidad y Consumo. Grupo de Consenso. Documento de Consenso en Atención Farmacéutica.. *Ars Pharm.* 2001;42:223-43.
- 69 Comité de Consenso. Tercer Consenso de Granada sobre problemas relacionados con los medicamentos (PRM) y resultados negativos asociados a la medicación (RNM). *Ars Pharm.* 2007;48(1):5-17.
- 70 Hepler CD. A dream deferred. *Am J Health Syst Pharm.* 2010; 67:1319-25.
- 71 Planas LG, Kimberlin CL, Segal R, Brushwood DB, Hepler CD, Schlenker BR. A pharmacist model of perceived responsibility for drug therapy outcomes. *Soc Sci Med.* 2005; 60:2393-403.
- 72 Strand LM, Morley PC, Cipolle RJ, Ramsey R, Lamsam GD. Drug-related problems: their structure and function. *Drug Intell Clin Pharm.* 1990;24(11):1093-7.
- 73 Panel de Consenso. Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con medicamentos. *Pharm Care.* 1999;1(2):107-12.
- 74 Panel de Consenso. Segundo Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos. *Ars Pharm.* 2002;43(3-4):175-84.
- 75 Fernández-Llimos F, Faus MJ, Gastelurrutia MA, Baena MI, Martínez F. Evolución del concepto de problemas relacionados con los medicamentos: resultados como el centro de un nuevo paradigma. *Seguim Farmacoter.* 2005;3(4):167-88.
- 76 Salar L, Climent M, Colmenero LL, García F, Pascual I, Velert J. Propuesta de clasificación de PRM según sus causas. *Pharm Care Esp.* 2004;6:110–6.

- 77 Otero M, Bajo A, Maderuelo J, Domínguez-Gil A. Evitabilidad de los acontecimientos adversos inducidos por medicamentos detectados en un servicio de urgencias. *Rev Clin Esp.* 1999;199:796-805.
- 78 Zed P. Drug-related visits to the emergency department. *J Pharm Pract.* 2005;18:329-35.
- 79 Stephane W Ong, Olavo A Fernández, Annemarie Cesta AND Jana M Bajcar. Drug-related problems on hospital admission: relationship to medication information transfer. *Ann Pharmacother.* 2006; 40:408-13.
- 80 Gorgas Torner MQ, Odena Estradé E, Pastor Solernos F. Atención farmacéutica en los problemas relacionados con los medicamentos en enfermos hospitalizados. *Farm Hosp.* 2003; 27:280-9.
- 81 Blix HS, Viktil KK, Moger TA, Reikvam A. Characteristics of drug-related problems discussed by hospital pharmacist in multidisciplinary teams. *Pharm World Sci.* 2006; 28:152-8.
- 82 Bicas Rocha K, Campos Vieira N, Calleja MA, Faus MJ. Detección de problemas relacionados con medicamentos en pacientes ambulatorios y desarrollo de instrumentos para el seguimiento farmacoterapéutico. *Seguim Farmacoter.* 2003; 1:49-57.
- 83 Gastelurrutia P, Benrimoj SI, Espejo J, Tuneu L, Mangues M, Bayes-Genis A. Negative Clinical Outcomes Associated With Drug - Related Problems in Heart Failure (HF) Outpatients: Impact of a Pharmacist in a Multidisciplinary HF clinic. *J Card Fail.* 2011; 17(3):217-23.
- 84 Puts MT, Costa Lima B, Monette J, Girre V, Wolfson C, Batist G, et al. Mediations problemas in older, newly diagnosed cáncer patients in Canada: How common are they? A prospective pilot study. *Drug Aging.* 2009;26(6):519-36.
- 85 Alonso P, Otero MJ, Maderuelo JA. Ingresos causados por medicamentos: incidencia, características y coste. *Farm Hosp.* 2002; 26:77-89.
- 86 Estudio nacional sobre los efectos adversos ligados al a Hospitalización. ENEAS 2005. Madrid. Ministerio de Sanidad y Consumo [Acceso junio 2013]. Disponible en: <http://www.seguridadelpaciente.es/contenidos/castellano/2006/ENEAS.pdf>
- 87 Pinilla J, Murillo C, Carrasco G, Humet C. Casecontrol analysis of the financial cost of medication errors in Hospitalized patients. *Eur J Health Econ.* 2006;7(1):66-71.
- 88 Ernst FR, Grizzle AJ. Drug related morbidity and mortality. Updating the cost of illness model. *J Am Pharm Assoc.* 2001; 41 (2): 192-199.
- 89 Schnipper J, Kirwin J, Cotugno M, Wahlstrom S, Brown B, Tarvin E, et al. Role of pharmacist counseling in preventing adverse drug events after hospitalization. *Arch Intern Med.* 2006;166:565-71.
- 90 Vinks T, De Koning F, De Lange T, Egberts T. Identification of potential drug-related problems in the elderly: The role of the community pharmacist. *Pharm World Sci.* 2006;28:33-8.
- 91 Haugbolle L, Sorensen E. Drug-related problems in patients with angina pectoris, type 2 diabetes and asthma-interviewing patients at home. *Pharm World Sci.* 2006;28:239-47.
- 92 Agrawal A, Wu WY. Reducing medication errors and improving systems reliability using an electronic medication reconciliation system. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* 2009;35(2):106-14.

-
- 93 Sabater D, Fernández-Llimós F, Parras M, Faus MJ. Tipos de intervenciones farmacéuticas en seguimiento farmacoterapéutico. *Seguim Farmacoter*. 2005; 3 (2):90-7.
- 94 Armando P, Semeria N, Tellado M, Sola N. Seguimiento farmacoterapéutico de pacientes en farmacias comunitarias. *Aten Prim*. 2005;36(3):129-34.
- 95 Baena MI, Faus MJ, Fajardo PC, Luque FM, Sierra F, Olmos JM, et al. Medicine-related problems resulting in emergency department visits. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006;62:387-93.
- 96 Campos N, Bicas K, Calleja MA, Faus MJ. Seguimiento farmacoterapéutico en pacientes ingresados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Infanta Margarita. *Farm Hosp*. 2004;28(4):251-7.
- 97 Romero Jiménez RM. Seguimiento farmacoterapéutico de pacientes VIH: efecto sobre la adherencia y la respuesta virológica [tesis doctoral]. Granada: Universidad de Granada; 2010.
- 98 Sabater D, Silva M, Faus MJ. M. Método Dáder, Guía de Seguimiento Farmacoterapéutico. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica. Universidad de Granada. GIAF-UGR. Tercera edición. 2007.
- 99 Overhage JM, Lukes A. Practical, reliable, comprehensive methos for characterizing pmarmacists clinical activities. *Am J Health-Syst Pharm*. 1999;56:2444-50.
- 100 Curtiss FR. Pharmacy benefit spending on oral chemotherapy drugs. *J Manag Care Pharm*. 2006;1(7):570-7.
- 101 Brown CA, Bailey JH, Lee J, Garrett PK, Rudman WJ. The pharmacist-physician relationship in the detection of ambulatory medication errors. *Am J Med Sci*. 2006; 331:22-4.
- 102 Serrana Fabi A, Carrero Rodrigo E, Albert Marí E, Almenar Cubells D, Jimenez Torres NV. Pharmaceutical validation as a process of improving the quality of antineoplastic treatment. *J Oncol Pharm Pract*. 2005; 11(2):45-50.
- 103 ASHP council on Professional Affairs. ASHP Guidelines on preventing medication errors with antineoplastic agents. *Am J Health Syst Farm*. 2002; 59(17):1648-68.
- 104 Winkeljohn, DL. Oral chemotherapy medications: the need for a nurse's touch. *Clin J Oncol Nurs*. 2007;11(6):793-6.
- 105 L Echarri Martínez, CG Rodríguez González, I Castillo Romera, AN Trovato López, A Ais Larisgoitia, JM Bellón Cano, et al. Evolution of adherence to antiretroviral treatment during 2001, 2005 and 2008. *Lat Am J Pharm*. 2011;30(6):1173-8.
- 106 Williams A, Manias E, Walker R. Interventions to improve medication adherence in people with multiple chronic conditions: a systematic review. *J Adv Nurs*. 2008;63(2):132-43.
- 107 Partridge AH, Avorn J, Wang PS, Winer EP. Adherence to therapy with oral antineoplastic agents. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(9):652-61.
- 108 Blasdel C, Bubalo J. Adherence to oral cancer therapies: meeting the challenge of new patient care needs. Special report. New York: McMahon Publishing Group; 2006.

-
- 109 Ruddy K, Mayer E, Partridge A. Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment. *CA Cancer J Clin.* 2009;59(1):56–66.
- 110 Almeida MH, Pagnano KB, Souza H, Souza CD. Adherence to tyrosine kinase inhibitors (TK1) in chronic myeloid leukemia (CML) seems to be related to duration of treatment and type of TK1. *Haematologica.* 2010;95(Suppl. 2):343.
- 111 Marin D, Bazeos A, Mahon FX, Eliasson L, Milojkovic D, Bua M, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol.* 2010;28:2381–8.
- 112 Partridge, A.H., Wang, P.S., Winer, E.P., Avorn, J. Nonadherence to adjuvant tamoxifen therapy in women with primary breast cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21(4):602-6.
- 113 Noens L, van Lierde MA, De Bock R, Verhoef G, Zachée P, Benneman Z, et al. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood.* 2009;113:5401–11.
- 114 Gebbia V, Bellavia M, Banna GL, Russo P, Ferraù F, Tralongo P, et al. Treatment monitoring program for implementation of adherence to second-line erlotinib for advanced non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer.* 2013;14(4):390-8.
- 115 Ganesan P, Sagar TG, Dubashi B, Rajendranath R, Kannan K, Cyriac S, et al. Nonadherence to imatinib adversely affects event free survival in chronic phase chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol.* 2011;86(6):471–4.
- 116 Picard S, Titier K, Etienne G, Teilhet E, Ducint D, Bernard M. Trough imatinib plasma levels are associated with both cytogenetic and molecular responses to standard dose imatinib in chronic myeloid leukaemia. *Blood.* 2007;109:3496–9.
- 117 Cortes JE, Egorin MJ, Guilhot F, Molimard M, Mahon FX. Pharmacokinetic/ pharmacodynamic correlation and blood-level testing in imatinib therapy for chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2009;23(9):1537–44.
- 118 Darkow T, Henk HJ, Thomas SK, Feng W, Baladi JF, Goldberg GA, et al. Treatment interruptions and non-adherence with imatinib and associated healthcare costs: a retrospective analysis among managed care patients with chronic myelogenous leukaemia. *Pharmacoeconomics.* 2007;25(6):481–96.
- 119 Feng W, Henk H, Thomas S, Baladi A, Hatfield G, Goldberg G, et al. Compliance and persistency with imatinib. *J Clin Oncol.* 2006; Suppl 24:18.
- 120 World Health Organization. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. 2003. [Acceso en junio 2013]. Disponible en: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241545992.pdf>
- 121 Ibrahim AR, Milojkovic D, Bua M, Khorshad JS, Szydlo R, Eliasson L, et al. Poor adherence is the main reason for loss of CCyR and imatinib failure for CML patients on long term imatinib therapy. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2010;116(21):3414.
- 122 Levine, A.M., Richardson, J.L., Marks, G., Chan, K., Graham, J., Selser, J.N., et al. Compliance with oral drug therapy in patients with hematologic malignancy. *J Clin Oncol.* 1987;5(9):1469-76.

-
- 123 van Lierde MA, De Rop L, Serra F, Strobbe E, MacDonald K, Vancayzeele S, et al. Canonical correlation analysis (CCA) of imatinib treatment (ImRx) nonadherence (NA) with associated patient variables (APVs) in chronic myeloid leukaemia (CML) – results from the ADAGIO study. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2007;110(11):5164.
- 124 Miller LG, Liu H, Hays RD, Golin CE, Beck CK, Asch SM, et al. How well do clinicians estimate patients' adherence to combination antiretroviral therapy?. *J Gen Intern Med*. 2002;17(1):1-11.
- 125 Ibarra O, Ortega L. Grupo VIH de la SEFH. Encuesta de la situación de la Atención Farmacéutica en el paciente VIH en España. *Farm Hosp*. 2008;32(3):196-203.
- 126 Reese DW, Skyberg JT, Kuntz GA. Oral oncology treatment regimens and the role of medication therapy management on patient adherence and compliance [Acceso 12 Enero de 2013]. Disponible en: http://www.intellogyhealth.com/pdf/Oral_Onco_MTM.pdf
- 127 Eliasson L, Clifford S, Barber N, Marin D. Exploring chronic myeloid leukaemia patients' reasons for not adhering to the oral anticancer drug imatinib as prescribed. *Leuk Res*. 2011;35(5):626–30.
- 128 Kiguchi T, Tauchi T, Ito Y, Miyazawa K, Kimura Y, Ohyashiki K. Compliance with taking imatinib mesylate in patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase. *Leuk Res*. 2009;33(3):506–8.
- 129 Barefoot J, Blecher CS, Emery R. Keeping pace with oral chemotherapy. *Oncology*. 2009;24:36-9.
- 130 Vidall C. Providing community oral chemotherapy services. *Eur J Cancer Care*. 2010;19:29-34.
- 131 Orueta R. Estrategias para mejorar la adherencia terapéutica en patologías crónicas. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2005; 29(2).
- 132 World Health Organization. Programme on mental health. WHOQOL. User manual. Division of mental health and prevention of substance abuse. Ed World Health Organization. 1998.
- 133 Cohen SR, Mount BM, Tomas JN, Mount BA. Existential well-being in an important determinant of quality of life. Evidence from the McGill Questionnaire. *Cancer*. 1996;77:576-86.
- 134 Badía X, Lizán L. Reflexiones sobre la investigación de resultados en salud. *Aten Primaria* 2002; 30(6):388-91.
- 135 Carla Cristina Castrillón Ocampo. Implantación generalizada del servicio de seguimiento farmacoterapéutico en una farmacia comunitaria y evaluación de sus resultados en salud. evaluación clínica, económica y humanística del servicio. [tesis doctoral]. Granada, Universidad de Granada; 2013.
- 136 Hunkeler EM, Katon W, Tang L, Williams JW Jr, Kroenke K, Lin EH et al. Long term outcomes from the IMPACT randomised trial for depressed elderly patients in primary care. *BMJ*. 2006; 332 (7536):259-63.
- 137 Sadik A, Yousif M, McElnay JC. Pharmaceutical care of patients with Herat failure. *Br J Clin Pharmacol*. 2005; 60(2):183-93.
- 138 Paulos CP, Nygren CE, Celedon C, Carcamo CA. Impact of a pharmaceutical care program in a community pharmacy on patients with dyslipidemia. *Ann Pharmacoth*. 2005; 39(5):939-43.

-
- 139 De Souza WA, Yugar-Toledo JC, Bergsten-Mendes G, Sabha M, Moreno H Jr. Effect of pharmaceutical care on blood pressure control and health-related quality of life in patients with resistant hipertensión. *Am J Health Syst Pharm.* 2007; 64(18):1955-61.
- 140 WHOQOL GROUP. The World Health Organization Quality of life assessment (WHOQOL). Position Paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med.* 1995;41(10):1403-9.
- 141 EORTC QLQ-30 (versión 3). Disponible en: <http://www.EORTCQLQ-30.be/home/qol/downloads/f/C30/QLQ-C30%20Spanish-Mexican.pdf>.
- 142 Bosaeus I. Nutritional support in multimodal therapy for cancer cachexia. *Support Care Cancer.* 2008;16(5):447-51.
- 143 García Luna PP, Parejo Campos J, Pereira Cunill JL. Causas e impacto clínico de la desnutrición y caquexia en el paciente oncológico. *Nutr Hosp.* 2006; 21(S3):10-6.
- 144 Vandebroek AJ V, Schrijvers D. Nutritional issues in anti-cancer treatment. *Ann Oncol.* 2008; 19(5):52-5.
- 145 González SS, Sobrino PS, Álvarez JAC, Villarroel PG, Fernández CP. Parámetros antropométricos en la evaluación de la malnutrición en pacientes oncológicos hospitalizados; utilidad del índice de masa corporal y del porcentaje de pérdida de peso. *Nutr Hosp.* 2013;28(3):965-8.
- 146 Lin A, Jabbari S, Worden FP, Bradford CR, Chepeha DB, Teknos TN, et al. Metabolic abnormalities associated with weight loss during chemoradiation of head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63(5):1413-18.
- 147 Bauer JD, Capra S. Nutrition intervention improves outcomes in patients with cancer cachexia receiving chemotherapy--a pilot study. *Support Care Cancer* 2005;13(4):270-4.
- 148 Prevost V, Grach M-C. Nutritional support and quality of life in cancer patients undergoing palliative care: Nutritional support in cancer palliative care. *Eur J Cancer Care.* 2012;21(5):581-90.
- 149 Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM, Camilo ME: Cancer: disease and nutrition are key determinants of patients' quality of life. *Support Care Cancer.* 2004; 12:246-52.
- 150 Castellanos SA, Célix MS, Galarreta JA, Del Riego Valledor A, De la Torre AM. Efectos adversos metabólicos y nutricionales asociados a la terapia biológica del cáncer. *Nutr Hosp.* 2014;29(2):259-68.
- 151 Bozzetti F, Arends J, Lundholm K et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clin Nutr.* 2009; 28:445-54.
- 152 Standards FAQ Details | Joint Commission [sede web]. [Acceso 14 de junio de 2014]. Disponible en: http://www.jointcommission.org/standards_information/jcfaqdetails.aspx?StandardsFaqId=471&ProgramId=47.
- 153 Martínez Roque VR. Valoración del Estado de Nutrición en el Paciente con Cáncer. *Cancerología.* 2007; 2:315-26.
- 154 Gómez Candela C, Olivar Roldán J, García M, Marín M, Madero R, Pérez-Portabella C et al. Utilidad de un método de cribado de malnutrición en pacientes con cáncer. *Nutr Hosp.* 2010; 25(3):400-5.

-
- 155 Ottery FD. Patient generated subjective global assessment. McCallum PD, Polisena CG. The Clinical Guide to Oncology Nutrition. Chicago, USA; The American Dietetic Association. 2000:11-23.
- 156 Viktil KK, Blix HS. The impact of clinical pharmacists on drug-related problems and clinical outcomes. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2008;102(3):275-80.
- 157 Karch FE, Lasagna L. Adverse drug reactions. A critical review. *JAMA* 1975; 234(12):1236-41.
- 158 Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of self-reported measure of medication compliance. *Med Care*. 1986; 24(1):67-74.
- 159 Sackett DL, Haynes RB, Fuyatt GH, Tungwell P. Ayudar a los pacientes a cumplir los tratamientos. *Epidemiología clínica. Ciencia básica para la medicina clínica*. 2ed. Madrid: Médica Panamericana, SA; 1994; 249-78.
- 160 GEDEFO. Dúpticos de información al paciente. [Acceso el 12 de noviembre de 2014]. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/gedefo/index.php?option=com_content&view=article&id=54&Itemid=65
- 161 Cuesta Grueso C, Munilla Das A, Poquet Jornet JE. El farmacéutico especialista del área oncohematológica en el tratamiento de pacientes con quimioterapia oral. *Aten Farm*. 2010;12:203-4.
- 162 Beney J, Bero LA, Bond C. Expansión del papel de los farmacéuticos: efectos sobre el uso de los servicios de salud, costes y resultados de los pacientes (Revisión Cochrane traducida). *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008(4).
- 163 Nkansah N, Mostovetsky O, Yu C, Cheng T, Beney J, Bond CM, Bero L. Effect of outpatient pharmacists' non-dispensing roles on patient outcomes and prescribing patterns (Review). *The Cochrane Library* 2011; 1.
- 164 Doucette WR, McDonough RP, Mormann MM, Vaschevici R, Urmie JM, Patterson BJ. Three-year financial analysis of pharmacy services at an independent community pharmacy. *J Am Pharm Assoc*. 2012; 52:181-7.
- 165 Morrison A, Wertheimer AI. Evaluation of studies investigating the effectiveness of pharmacists' clinical services. *Am J Health Syst Pharm*. 2001; 58(7):569-77.
- 166 Goodin S, Griffith N, Chen B, Chuk K, Daouphars M, Doreau C, et al. Safe Handling of Oral Chemotherapeutic Agents in Clinical Practice: Recommendations from an International Pharmacy Panel. *J Oncol Pract*. 2011; 7(1):7-12.
- 167 Weingart SN, Spencer J, Buia S, et al. Medication safety of five oral chemotherapies: a proactive risk assessment. *J Oncol Pract*. 2011;7:2-6.
- 168 Comisión de Normas y Procedimientos de la SEFH. Recomendaciones para el desarrollo de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos. *Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria*. 2002.
- 169 Weidle P, Bradley L, Gallina J. Pharmaceutical Care intervention documentation program and related cost savings at a University Hospital. *Hosp Pharm*. 1998; 34:43-52.
- 170 Etemad LR, Hay JW. Cost-effectiveness analysis of pharmaceutical care in a Medicare drug benefit program. *Value Health*. 2003; 6(3):425-35.

- 171 Domingo Ruiz MA. Evaluación e impacto de la Intervención farmacéutica mediante el seguimiento Farmacoterapéutico a pacientes diagnosticados de artritis reumatoide en tratamiento con terapia biológica. [Tesis doctoral]. Granada, Universidad de Granada. 2009.
- 172 Simioni D, Brien J. Implementation of pharmaceutical care plan in a hospital ward. *Aust J Hosp Farm.* 1996; 26:221-6.
- 173 Aguirrezabal A, Alvarez M, Yurresab MJ, Vilella ML, Elguezabal I, Goikolea FJ, et al. Detección de errors en la prescripción de quimioterapia. *Farm Hosp.* 2003; 27:219-23.
- 174 Holland R, Lenaghan E, Harvey I, Smith R, Shepstone L, Lipp A, et al. Does home based medication review sep older people out of hospital? The HOMER randomised controlled trial. *BMJ.* 2005; 330:293.
- 175 Holland R, Brooksby I, Lenaghan E, Ashton K, Hay L, Simth R, et al. Effectiveness of visits from community pharmacists for patients with heart failure: HeartMed randomised controlled trial *BMJ.* 2007; 334:1098.
- 176 Tsuyuki RT, Johnson JA, TeoKK, Simpson SH, Ackman ML, Biggs RS, et al. A randomized trial of the effect of community pharmacist intervention on cholesterol risk management. The study of Cardiovascular Risk Intervention by Pharmacists (SCRIP). *Arch Intern Med.* 2002; 162:1149-55.
- 177 González Rosa, F. Gutiérrez Nicolás, R. Gavira Moreno, M. Viña Romero, M.^a T. Moreno Carvajal, R. Gázquez Pérez. Adherencia y toxicidad de los inhibidores de la tirosinkinasa en leucemia mieloide crónica. *Farm Hosp.* 2013; 37(6):434-40.
- 178 Laurentius A. L, Rino A. G, Irsan H, Agus W, Poernomo B, Melissa S. L, Adityawati. Influence of the sorafenib patients assistance program on treatment compliance and overall survival of unresectable hepatocellular carcinoma patients. *Acta Med Indones-Indones J Intern Med.* 2012; 44(3):228-32.
- 179 Debi Bhattacharya, Claire Easthall, Kerri Anne Willoughby, Matthew Small, Steven Watson. Capecitabine non-adherence: Exploration of magnitude, nature and contributing factor. *J Oncol Pharm Pract.* 2012; 18(3):333-42.
- 180 Claire Anderson, David M. Plevin, Ross A. McKinnon. Educating our students about pharmaceutical care for those living with cancer. *Am J Pharm Educ.* 2012; 76(7):119.
- 181 Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid eukemia. *N Engl J Med.* 2006; 355(23):2408-17.
- 182 Ray M., Salgia R., Vokes E.E. The role of EGFR inhibition in the treatment of non-small cell lung cancer. *Oncologist.* 2009;14:1116-30.
- 183 Reck M., van Zandwijk N., Gridelli C., Baliko Z., Rischin D., Allan S., et al. Erlotinib in advanced non-small cell lung cancer: efficacy and safety findings of the global phase IV Tarceva Lung Cancer Survival Treatment study. *J Thorac Oncol.* 2010; 5(10):1616-22.
- 184 Lees J, Chan A. Polypharmacy in elderly patients with cancer: clinical implications and management. *Lancet Oncol.* 2011; 12:1249-57.
- 185 F Efficace, M Baccarani, G Rosti, F Cottone, F Castagnetti, M Breccia, et al. Investigating factors associated with adherence behavior in patients with chronic myeloid leukemia: an observational patient-centered outcome study. *Br J Cancer.* 2012; 107(6):904-9.

- 186 Bayraktar-Ekincioglu A, Demirkan K, Keskin B, Aslantas O, Ozdemir E. Potential drug interactions and side effects in an outpatient oncology clinic: a retrospective descriptive study *Eur J Hosp Pharm*. 2014;21:216-21.
- 187 Ioanna Saratsiotou, Maria Kordoni, Charalampos Bakogiannis, Eleftheria Livadarou, Dimosthenis Skarlos, Paris A Kosmidis et al. Treatment adherence of cancer patients to orally administered chemotherapy: Insights from a Greek study using a self-reported questionnaire. *J Oncol Pharm Pract*. 2010; 17(4):304–11.
- 188 Johnson PE, Chambers CR, Vaida AJ: Oncology medication safety: A 3D status report 2008. *J Oncol Pharm Pract*. 2008; 14:169-80.
- 189 Chan A, Leow YC, Sim MH: Patients' perspectives and safe handling of oral anticancer drugs at an Asian cancer center. *J Oncol Pharm Pract*. 2009; 15:161-5.
- 190 Weingart SN, Flug J, Brouillard D, Harway L, Partridge A, Bartel S, et al. Oral chemotherapy safety practices at US cancer centres: Questionnaire survey. *BMJ*. 2007; 334:407.
- 191 Li E, Schleif R, Edelen B. Hospital management of outpatient oncology treatment decisions: a survey to identify strategies and concerns. *J Oncol Pract*. 2013; 9(5):248-54.
- 192 Bulsink A, Imholz AL, Brouwers JR, Jansmon FG. Characteristics of potential drug-related problems among oncology patients. *Int J Clin Pharm*. 2013; 35:101-7.
- 193 GEDEFO. Guía de interacciones farmacológicas de citostáticos. [Acceso 12 de noviembre de 2014]. Disponible en: <http://interacitoral.sefh.es/interacciones>.
- 194 Benrimoj SI, Gastelurrutia MA, Farragher T, Feletto E, García Delgado P, Sáez- Benito L, et al. Resultados de la primera fase del programa conSIGUE. "Estudio piloto: Medida del impacto clínico, económico y humanístico del seguimiento farmacoterapéutico en mayores polimedicados". Madrid. Ed. Ergon. 2010.
- 195 Fick DM, Mion LC, Beers MH, L Waller J. Health outcomes associated with potentially inappropriate medication use in older adults. *Res Nurs Health*. 2008;31(1):42-51.
- 196 Sokol KC, KnudsenJF, Li MM. Polypharmacy in older oncology patients and the need for an interdisciplinary approach to side-effect management. *J Clin Pharm Ther*. 2007;32(2):169-75.
- 197 Pugh MJ, Rosen AK, Montez-Rath M, et al. Potentially inappropriate prescribing for the elderly: effects of geriatric care at the patient and health care system level. *Med Care*. 2008; 46(2):167-73.
- 198 Eve M. Segal, Megan R. Flood, Robert S. Mancini, Robert T. Whiteman, Gregory A. Friedt, Adam R. Kramer, et al. Oral chemotherapy food and drug interactions: a comprehensive review of the literature. *J Oncol Pract*. 2014;10(4):225-68.
- 199 Neuss MN, Polovich M, McNiff K, Esper P, Gilmore TR, LeFebvre KB, et al. 2013 updated American Society of Clinical Oncology/Oncology Nursing Society chemotherapy administration safety standards including standards for the safe administration and management of oral chemotherapy. *Onc Nurs Society*. 2013;225-33.
- 200 Irshad S, Maisey N. Considerations when choosing oral chemotherapy: identifying and responding to patient need. *Eur J Cancer Care*. 2010; 19:5-11.

-
- 201 E. Sánchez Gómez, Y. Arco Prados. Revisión de las interacciones farmacológicas de los fármacos antineoplásicos orales dispensados en un servicio de farmacia. *Farm Hosp.* 2014; 38(4):338-63.
- 202 Aguilera Vizcaíno MJ. Atención farmacéutica hospitalaria de pacientes en tratamiento con antineoplásicos orales. [Tesis doctoral]. Universidad Complutense, Madrid. 2014.
- 203 Wong CM, Ko Y, Chan A. clinically significant drug-drug interactions between oral anticancer agents and nonanticancer agents: profiling and comparison of two drug compendia. *Ann Pharmacother.* 2008; 42(12):1737-48.
- 204 Fajardo P. Resultados negativos asociados a la medicación causa de consulta a servicios de urgencia hospitalarias. [Tesis doctoral]. Universidad de Granada, Granada, 2011.
- 205 García Jiménez V, Marquina I, Miranda García G, Rubiera López G, Baena, Parejo MI. Resultados negativos asociados con la medicación en un servicio de urgencias hospitalario. *Farm Hosp.* 2008; 32(3):157-62.
- 206 Gómez MA, Villafaina A, et al. Promoting appropriate drug use through the application of the Spanish drug-related problem classification system in the primary care setting. *Ann Pharmacother.* 2009; 43(2):339-46.
- 207 Viele CS. Managing oral chemotherapy: the healthcare practitioner's role. *Am J Health Syst Pharm.* 2007; 64:S25-32.
- 208 Ernst ME, Iyer SS, Doucette WR. Drug-related problems and quality of life in arthritis and low back pain sufferers. *Value Health.* 2003; 6(1):51-8.
- 209 Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008. 359(4):378–90.
- 210 S. O'Brien, E. Berman, J.O Moore, Pinilla-Ibarz J, Radich JP, Shami PJ, et al. NCCN Task Force Report. Tyrosine kinase inhibitor therapy selection in the management of patients with chronic myelogenous leukemia. *J Natl Compr Canc Netw.* 2011; 9(Suppl 2):S1-S25.
- 211 Elias J. Jabbour, Hagop Kantarjian, Lina Eliasson, A. Megan Cornelison and David Marin. Patient adherence to tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia. *Am J Hematol.* 2012; 87:687–91.
- 212 Timmers L, Boons CC, Mangnus D, Moes JE, Swart EL, Boven E, et al. The use of erlotinib in daily practice: a study on adherence and patients' experiences. *BMC Cancer.* 2011; 11:284.
- 213 Williams LA, García-Gonzalez AG, Ault P, Mendoza TR, Salirros MS, Williams JL, et al. Symptom burden in chronic myeloid leukemia (CML). *Blood.* 2013;122(5):614-7.
- 214 Mario E. Lacouture, Shenhong Wu, Caroline Robert, Michael B. Atkins, Heidi H. Kong, Joan Guitart, et al. Evolving strategies for the management of hand-foot skin reaction associated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Oncologist.* 2008; 13:1001-11.
- 215 Thomas J. Lynch, Ed S. Kim, Beth Eaby, Jody Garey, Dennis P. West and Mario E. Lacouture. Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor-associated cutaneous toxicities: an evolving paradigm in clinical management. *Oncologist.* 2007; 12:610-21.
- 216 Ziller V, Kalder M, Albert US, Holzhauer W, Ziller M, Wagner U, et al. Adherence to adjuvant endocrine therapy in postmenopausal women with breast cancer. *Ann Oncol.* 2009; 20(3):431–6.

- 217 BC Cancer Agency: Cancer Management Guidelines. [Sede web]. [Acceso el 17 de noviembre de 2014]. Disponible en: <http://www.bccancer.bc.ca/HPI/CancerManagementGuidelines/default.htm>
- 218 Niraula S, Seruga B, Ocana A, Shao T, Goldstein R, Tannock IF, et al. The price we pay for progress: a meta-analysis of harms of newly approved anticancer drugs. *J Clin Oncol*. 2012; 30(24):3012-9.
- 219 Giuseppa Scandurra, Rosa Anna Aiello, Marco Ali, Eleonora Taibi, Maria Vita Sanò, Francesco Maurizio Todaro et al. Appropriate management of cutaneous adverse events maximizes compliance with sorafenib treatment: a single-center experience. *Future Oncol*. 2012; 8(5):609–15.
- 220 Efficace F, Breccia M, Baccarani M, Alimena G, Lambertenghi Delilieri G, Specchia G et al. Development and feasibility of a patient-reported symptom checklist for chronic myeloid leukemia patients. *Haematologica*. 2010; 95(S2):189.
- 221 G. Saglio, D.W. Kim, S. Issaragrisil, Le Cutre P, Etienne G, Lobo C, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010;362:2251-9.
- 222 R. Ryan, N. Santesso, S. Hill, Lowe D, Kaufman C, Grimshaw J, et al. Consumer- oriented interventions for evidence-based prescribing and medicines use: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 5.
- 223 Bellmunt J, Eisen T, Fishman M, Quinn D. Experience with sorafenib and adverse event management. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011; 78(1):24–32.
- 224 Regnier Denois V., Poirson J., Nourissat A., Jacquin J.P., Guastalla J.P., Chauvin F. Adherence with oral chemotherapy: results from a qualitative study of the behaviour and representations of patients and oncologists. *Eur J Cancer Care*. 2011; 20:520–7.
- 225 DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med Care*. 2004; 42:200-9.
- 226 Wu EQ, Johnson S, Beaulieu N, Arana M, Bollu V, Guo A et al. Healthcare resource utilization and costs associated with non-adherence to imatinib treatment in chronic myeloid leukemia patients. *Curr Med Res Opin*. 2010; 26(1):61–9.
- 227 Rodríguez-Chamorro MA, García-Jiménez E, Amariles P, Rodríguez-Chamarro A, Faus MJ. Revisión de tests de medición del cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica. *Aten Primaria*. 2008; 40(8):413-7.
- 228 R. Olivera-Fernandez, F. Fernandez-Ribeiro, G. Piñeiro-Corrales, C. Crespo-Diz. Adherencia a tratamientos antineoplásicos orales. *Farm Hosp*. 2014;38(6):475-81.
- 229 Hershman DL, Shao T, Kushi LH, Buono D, Tsai WY, Fehrenbacher, et al. Early discontinuation and non-adherence to adjuvant hormonal therapy are associated with increased mortality in women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2011; 126(2):529–37.
- 230 Jonsson S, Olsson B, Soderberg J, Wadenvik H. Good adherence to imatinib therapy among patients with chronic myeloid leukemia-a single-center observational study. *Ann Hematol*. 2012; 91:679–85.

-
- 231 Nekhlyudov L, Li L, Ross-Degnan D, Wagner AK. Five-year patterns of adjuvant hormonal therapy use, persistence, and adherence among insured women with early-stage breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2011; 130(2):681–9.
- 232 Sedjo RL, Devine S. Predictors of non-adherence to aromatase inhibitors among commercially insured women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2011; 125(1):191–200.
- 233 Simons S, Ringsdorf S, Braun M, Mey UJ, Schwind PF, Ko YD, et al. Enhancing adherence to capecitabine chemotherapy by means of multidisciplinary pharmaceutical care. *Support Care Cancer* 2011; 19:1009-18.
- 234 L. Wood. A review on adherence management in patients on oral cancer therapies. *Eur J Oncol Nurs.* 2012; 16:432-8.
- 235 Abraham I, Noens L, De Bock R, Verhoef G, Zachee P, Berneman Z, et al. The variance in patient reported non adherence with imatinib treatment in chronic myeloid leukemia is attributable to both physicians and patients – results from the ADAGIO study. *Haematologica.* 2008; 93:S1.
- 236 Font R, Espinas JA, Gil-Gil M, Barnadas A, Ojeda B, Borrás JM et al. Prescription refill, patient self-report and physician report in assessing adherence to oral endocrine therapy in early breast cancer patients: a retrospective cohort study in Catalonia, Spain. *Br J Cancer.* 2012; 107:1249-56.
- 237 Bassan F, Peter F, Houbre B, Brennstuhl MJ, Costantini M, Speyer E, Tarquinio C et al. Adherence to oral antineoplastic agents by cancer patients: definition and literature review. *Eur J Cancer Care.* 2014; 23(1):22-35.
- 238 Hartigan, K. Patient education: the cornerstone of successful oral chemotherapy treatment. *Clin J Oncol Nurs.* 2003; 7 (Suppl. 6): 21-4.
- 239 So J. Improving the quality of oral chemotherapy services using home care. *Eur J Cancer.* 2010; 19:35-9.
- 240 Garreau J, DeLaMelena T, Walts D, Karamlou K, Johnson N. Side effects of aromatase inhibitors versus tamoxifen: the patients' perspective. *Am J Surg.* 2006; 192(4):496–8.
- 241 Halpern R, Barghout V, Mody-Patel D, Williams D. Relationship between compliance, costs, hospitalizations for CML and GIST patients using imatinib mesylate. *J Clin Oncol.* 2008; 26:20.
- 242 Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2010; 362(24):2260–70.
- 243 Wei G, Rafiyath S, Liu D. First-line treatment for chronic myeloid leukemia: dasatinib, nilotinib, or imatinib. *J Hematol Oncol.* 2010;3:47.
- 244 Nunes V, Neilson J, O'Flynn N, Clavert N, Kuntze S, Smithson H, et al. Clinical guidelines and evidence review for medicines adherence: involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence. London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners; 2009.
- 245 Breccia M, Efficace F, Alimena G. Imatinib treatment in chronic myelogenous leukemia: what have we learned so far?. *Cancer Lett.* 2011; 300(2):115–21.

- 246 García-Jiménez E, Amariles Pb, Machuca Mc, Parras-Martín MA, Espejo-Guerrero JD, Faus MJE, et al. Incumplimiento, problemas relacionados con los medicamentos y resultados negativos asociados a la medicación: causas y resultados en el seguimiento farmacoterapéutico. *Ars Pharm*. 2008; 49(2):145-57.
- 247 Moon JH, Sohn SK, Kim SN, Park SY, Yoon SS, Kim IH, Kim HJ et al. Patient counseling program to improve the compliance to imatinib in chronic myeloid leukemia patients. *Med Oncol*. 2011; 29:1179–85.
- 248 Aimonio Y, Nemoto M, Sato W, Saito Y, Aoyama Y, Joko F, Maruyama T, Kamoshida T. Examination of the usefulness of the pharmacists' outpatient clinic for treatment with oral molecule-targeting drugs. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2013; 40(7):901-5.
- 249 Castrillón Ocampo C. Implantación generalizada del servicio de Seguimiento Farmacoterapéutico en una Farmacia Comunitaria y análisis de sus resultados en salud. Evaluación clínica, económica y humanística del servicio. [Tesis Doctoral]. Universidad de Granada, Granada. 2013.
- 250 Wong SF, Bounthavong M, Nguyen C, Bechtoldt K, Hernandez E. Implementation and preliminary outcomes of a comprehensive oral chemotherapy management clinic. *Am J Health Syst Pharm*. 2014; 71(11):960-5.
- 251 Tchekmedyan N. Cost and benefits of nutrition support in cancer. *Oncology*. 1995; 9(Suppl.):79-84.
- 252 Segura A, Pardo J, Jara C, Zugazabaitia L, Carulla J, de las Peñas R, et al. An epidemiological evaluation of the prevalence of malnutrition in Spanish patients with locally advanced or metastatic cancer. *Clin Nutr*. 2005; 24:801-14.
- 253 López MF, Fernández CS, Prada MTDS, Urrutia SA, Alonso MLB, Alves MT et al. Desnutrición en pacientes con cáncer; una experiencia de cuatro años. *Nutr Hosp*. 2013; 28(2):372-81.
- 254 Flint A, Raben A, Blundell JE, Astrup A. Reproducibility, power and validity of visual analogue scales in assessment of appetite sensations in single test meal studies. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000; 24(1):38-48.
- 255 Zygulska AL, Krzemieniecki K, Sowa-Staszczak A. Hypothyroidism during treatment with tyrosine kinase inhibitors. *Endokrynologia Polska*. 2012; 63(4):302-6.
- 256 Marín Caro MM, Gómez Candela C, Castillo Rabaneda R, Lourenco Nogueira T, García Huerta M, Loria Kohen V et al. Nutritional risk evaluation and establishment of nutritional support in oncology patients according to the protocol of the Spanish Nutrition and Cancer Group. *Nutr Hosp*. 2008; 23(5):458-68.
- 257 Recalde MT, Samudio M. Calidad de vida en pacientes con cáncer de mama en tratamiento ambulatorio en el Instituto de Previsión Social en el año 2010. *Mem Inst Investig Cienc Salud*. 2012; 10(2):13-29.
- 258 Oliveira PI, Pereira CAC, Belasco AGS, Bettencourt ARC. Comparación de la calidad de vida de portadores de cáncer de pulmón antes y después del tratamiento de quimioterapia. *Latino-Am. Enfermagem*. 2013; 21(3).
- 259 Baena-Cañada JM, Estalella-Mendoza S, González-Guerrero M, Expósito-Álvarez I, Rosado-Varela P, Benítez-Rodríguez E. Influencia de los factores clínicos y biográficos en la calidad de vida de las mujeres durante la quimioterapia adyuvante por cáncer de mama. *Rev Cal Asist*. 2011; 26(5):299-305.
- 260 Pereira de Lyra D Jr, Kheir N, Palma Abriata J, De Rocha C, Dos Santos CB, Rosemir Pela I. Impact of pharmaceutical care interventions in the identification and resolution of drug-related problems and on quality of life in a group of elderly outpatients in Ribeirao Peto. Brazil. *Ther Clin Risk Manag*. 2007; 3(6):989-98.

-
- 261 Traverso M, McKeigan L. Instruments for measuring patient satisfaction with pharmacy services in Spanish language. *Pharm World Sci*. 2005; 27:281-4.
- 262 Nebot Giralte A, Espejo Guerrero J, Lozano Baudet P, Eroles Baena S, López Ramos MG, Tuneu Valls L. Evaluación del grado de satisfacción con la dispensación en una unidad de pacientes externos en una farmacia de hospital. *Pharm Care Esp*. 2009; 11(3):114-21.
- 263 Alvarez de Toledo F, Arcos Gonzalez P, Eyaralar Riera T, Abal Ferrer FF, Dago Martinez A, Cabiedes Miragaya L, et al. Atención farmacéutica en personas que han sufrido episodios coronarios agudos (Estudio TOMCOR). *Rev Esp Salud Pública*. 2001; 75:375-88.
- 264 Rodriguez Chamorro MA, Rodriguez Chamorro A, García Jiménez E. Conocimiento y satisfacción por el seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes incluidos en el programa Dáder en dos farmacias rurales. *Seguim Farmacoter*. 2004; 2:286-90.
- 265 Bruera E, Michaud M, Vigano A, Neumann CM, Watanabe S, Hanson J, et al. Multidisciplinary symptom control clinic in a cancer center: a retrospective study. *Support Care Cancer*. 2001; 9:162-8.
- 266 Gastelurrutia MA, de San Vicente OG, Erauncetamurgil O, Odriozola I, Fernandez-Llimos F. Customers' expectations and satisfaction with a pharmacy not providing advanced cognitive services. *Pharm World Sci*. 2006; 28(6):374-6.
- 267 Pelusi, J. Capecitabine versus 5-FU in metastatic colorectal cancer: considerations for treatment decision-making. *J Community Support Oncol*. 2006; 3(1):19-27.
- 268 Armando PN. Desarrollo y validación de cuestionarios de satisfacción de pacientes con los servicios esenciales de atención farmacéutica en farmacias comunitarias. [Tesis Doctoral] Granada, Universidad de Granada, 2007.
- 269 Horne R, HankinsMand Jenkins R. The Satisfaction with Information about Medicines Scale (SIMS): a new measurement tool for audit and research. *Qual Health Care*. 2001; 10(3):135-40.
- 270 McCarney R, Warner J, Iliffe S, Van Haselen R, Griffin M, Fisher P. The Hawthorne Effect: a randomised, controlled trial. *BMC Med Res Methodol*. 2007; 7(1):30.